



FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

TESE DE DOUTORADO

**SISTEMA MODULADOR DESCENDENTE DA DOR,
NEUROPLASTICIDADE E FATORES ASSOCIADOS EM
MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

FERNANDA VARGAS FERREIRA

Orientadora: Prof^a Maria Celeste Osório Wender, M.D., PhD

Coorientador: Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD

Porto Alegre, 2018



FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

FERNANDA VARGAS FERREIRA

**SISTEMA MODULADOR DESCENDENTE DA DOR,
NEUROPLASTICIDADE E FATORES ASSOCIADOS EM
MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

Orientadora: Prof.^a Maria Celeste
Osório Wender, M.D., PhD

Coorientador: Prof. Dr. Wolnei
Caumo, M.D., PhD

Tese apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de
Doutor no Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde:
Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade
de Medicina, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Vargas Ferreira, Fernanda
SISTEMA MODULADOR DESCENDENTE DA DOR,
NEUROPLASTICIDADE E FATORES ASSOCIADOS EM MULHERES
NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA / Fernanda Vargas Ferreira. --
2018.

201 f.

Orientador: Maria Celeste Osório Wender.

Coorientador: Wolnei Caumo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Artralgia. 2. BDNF. 3. Hormônios. 4. Menopausa.
5. Sistema Modulador de Dor Descendente. I. Osório Wender, Maria Celeste, orient. II. Caumo, Wolnei, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

O RIO E O OCEANO

“Dizem que antes de um rio entrar no mar, ele treme de medo.

Olha para trás, para toda a jornada que percorreu, para os cumes, as montanhas, para o longo caminho sinuoso que trilhou através de florestas e povoados, e vê à sua frente um oceano tão vasto que entrar nele nada mais é do que desaparecer para sempre.

Mas não há outra maneira. O rio não pode voltar.

Ninguém pode voltar.

O rio precisa se arriscar e entrar no oceano.

E somente quando ele entrar no oceano é que o medo desaparece, porque apenas então o rio saberá que não se trata de desaparecer no oceano, mas de se tornar oceano.”

Adaptado de *Osho*

DEDICATÓRIA

Primeiramente, a Deus, ao meu anjo da guarda e aos amigos espirituais, por estarem presentes em todos os momentos, guiando-me pelo caminho do bem, mesmo diante das dificuldades e imprevistos que a vida apresenta.

“Se vós permanecerdes na minha palavra, verdadeiramente sereis meus discípulos. E conhecereis a verdade, e a verdade vos libertará”

João, 8:31 e 32

Aos meus pais, **Antonio Jesus** e **Ana Maria** Vargas Ferreira, pelos valores de humildade, cumplicidade, humanidade, honestidade, suporte e confiança. Por compreenderem as dificuldades de cada etapa, sempre com amor, paciência e dedicação. E pelo constante incentivo à educação e à resiliência como forças motrizes da vida.

“Eu tenho tanto

Pra lhe falar

Mas com palavras

Não sei dizer

Como é grande

O meu amor

Por você...”

Erasmu Carlos / Roberto Carlos

À minha irmã gêmea, **Fabiana**, Fabi, Fafá, “Sunshine”, pelo amor genuíno que nos une desde sempre! Minha irmã, amiga, confidente e parceira. Minha admiração repousa sobre tua pessoa e pela profissional que te tornaste – epidemiologista com muito amor! Com certeza, mana, somos amor e amizade para a vida toda.

“Dentro te ascolta il tuo cuore

E nel silenzio troverai le parole.

Chiudi gli occhi e poi tu lasciati andare,

Prova a arrivare dentro il pianeta del cuore”

Laura Pausini

Aos meus familiares, **Luciana, Alessandro, Mariana e Alessandro “Alex”**, cujos laços envolvem a continuidade da nossa família pelo amor, pela força e pelo afeto. Que o estudo e o empenho sejam forças-motrizes para que Mariana e Alex se tornem seres humanos que cultivem a serenidade, o amor ao próximo e a prática do bem.

“Não há ponto final para o amor. Amor é vida e vida é eternidade”

André Luiz

AGRADECIMENTOS

“A vida sem gratidão é estéril e vazia de significado existencial”

Joanna de Ângelis

Ao longo do doutorado, recebi ajuda de muitas pessoas que foram inestimáveis na minha jornada e que certamente contribuíram para sua realização.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, na pessoa do Magnífico Reitor **Rui Vicente Oppermann**, e à Faculdade de Medicina, por meio da diretora **Prof.^a Dra. Lucia Maria Kliemann**.

À **coordenação** do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia - PPGGO, por estimular a qualificação de profissionais com vistas à produção de conhecimento em níveis local, regional, nacional e internacional, e a um impacto positivo na prática profissional. Fico orgulhosa de ser da primeira turma e por ser parte da consolidação do programa. E aos funcionários da secretaria do PPGGO, pelas informações e auxílio quando solicitados.

À minha orientadora, **Prof.^a Dra. Maria Celeste Osório Wender**, por me aceitar como sua aluna de doutorado lá em 2014, doutorado este cuja trajetória foi permeada por oportunidades, sensibilidade, estímulo, acolhimento e primorosa atenção. Muito obrigada por me permitir ser sua primeira orientanda de doutorado do PPGGO – és um exemplo para todos, pois, integra seus vastos conhecimentos clínicos com o fazer docente aliado a uma postura humana, iluminada e sábia. A ti, todo carinho e amizade. Climatério & Menopausa tem nome e sobrenome: Maria Celeste Osório Wender.

Ao meu co-orientador, **Prof. Dr. Wolnei Caumo**, pela dedicação e pelos conhecimentos ímpares em prol da Ciência, do pensar e da interdisciplinaridade. Guardarei na memória uma de suas falas mais marcantes: “o que a gente vê, não pode mais deixar de ver”, pela profundidade e sapiência. Anestesiologia, Dor e Neurociências tem nome e sobrenome: Wolnei Caumo.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, pelos ensinamentos relevantes à minha formação, em especial ao **Prof. Dr. Edison Capp**, que trabalha em prol da solidificação do PPGGO e apresenta uma primorosa capacidade intelectual com vistas a incentivar os alunos a se tornarem melhores como profissionais e pesquisadores. Obrigada pelas oportunidades, ilustradas pelo estágio docente na disciplina “Promoção e Proteção da Saúde da Mulher – Graduação em Medicina” e pelo projeto de extensão “Casa da Ciência”.

Ao **Prof. Dr. Faustino R. Pérez-López**, do *Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza / España*, por acreditar, junto com a **Prof.^a Dra. Maria Celeste Osório Wender**, que colaborações científicas podem impulsionar novos conhecimentos e horizontes na Ginecologia e Obstetrícia.

Aos membros da banca, **Prof.^a Dra. Simone de Azevedo Zanette** (UFRGS), **Prof.^a Dra. Suzana Arenhart Pessini** (UFRGS), **Prof. Dr. Vinícius Souza dos Santos** (HCPA) e **Prof.^a Dra. Telma Regina Mariotto Zakka** (HCFMUSP), pela gentileza e disponibilidade em participarem da comissão avaliadora deste trabalho. Fico grata pelas considerações e pela aprovação da tese com louvor e distinção.

Aos **membros do Grupo de Pesquisa Climatério & Menopausa**, que, além de auxiliarem em distintas etapas da pesquisa, como na coleta de dados e atividades do grupo, tornaram o ambiente acolhedor e humanizado. Meu agradecimento aos alunos de iniciação científica que contribuíram diretamente para a execução da pesquisa, Amanda Vilaverde Perez, Luiza Barboza de Souza e Michel Milton Panizzi Andreola, e demais acadêmicos, Isabella Osório Wender, Handria Rodrigues, Débora Baraibar, Juliana Ritondale Sodré de Castro e Niliele da Silva Pedroso, pelo empenho, doçura e senso de coletividade. Aos colegas, especialmente, Mona Lúcia Dall'Agno e Milena da Silva Santos, cujo compartilhamento de saberes foi fundamental para uma maior qualifica o, além da troca de ideias, suporte, risadas e sugestões. Sentirei saudades dessas colegas librianas! Ao Dr. Charles Francisco Ferreira, por acreditar na constru o da Ciência sob o prisma da interdisciplinaridade, pela convivência, troca de ideias, corriqueiras ou científicas e pela díade "Os Ferreiras" - saudades da parceria!

Aos **colegas de p s-gradua o** que conheci ao longo dos quatro anos, cuja convivência dentro e fora das salas de aula foi repleta de amizade e companheirismo, especialmente, à Dra. Renata Sirangelo Cauduro, dentista/ortodontista, que me acolheu como intercambista, sempre pontuando nossos momentos com bom papo, força e alegria.   Dnda. Sinara dos Santos, psicóloga, pela alegria compartilhada e força motriz para lutar pelo que acredita e pode conquistar.   Dnda. Carolina Darski, pela paixão pela Fisioterapia - Saúde da Mulher e pela luta constante pelo reconhecimento da nossa profissão. Ao Dndo. Matheus Reche, pela sensibilidade, alto astral e simplicidade ao trazer a Psiquiatria para o dia-a-dia.   Dnda. Jaqueline Villas Boas e Silva, por amar a Ginecologia e Obstetrícia, como todos nós, independente da nossa forma o profissional.   MsC.

Maria Aparecida Andreza Leopoldino cujo auxílio à minha ambientação no HCPA / PPGGO foi fundamental nos idos de 2014. À Dra. Renata Schwartzman pelo compartilhamento de conquistas profissionais e pessoais e dedicação à Saúde da Mulher.

Aos **membros do Grupo de Pesquisa Dor & Neuromodulação**, cuja prestatividade foi essencial para a realização da pesquisa, auxiliando em distintos momentos, desde os instrumentos/questionários até o treinamento com os equipamentos, em especial à Alícia Deitos, que generosamente me instruiu acerca dos primeiros passos para a coleta de dados em 2015. Ao Dr. Vinícius Souza dos Santos, pela parceria, tenacidade, humildade e força desde a época dos agendamentos de equipamentos, de participantes e de coletas. À Prof.^a Dra. Andressa Souza, que de forma solidária realizou a análise sanguínea, disponibilizando seu tempo e conhecimento pelo bem maior: Ciência. À Prof.^a Dra. Luciana Antunes, pela simplicidade com que expõe seu grande conhecimento. Ao Dr. Maxciel Zortea, pela sua capacidade intelectual e constante prestatividade para e pelo grupo.

Ao **Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - GPPGHCPA, pelo apoio financeiro para o desenvolvimento do projeto (15-0195), em especial ao Roberto Silveira, pelos constantes auxílios e simpatia, e à Joice Klein, pela prestimosidade e bom humor frente às dúvidas. Ao Centro de Pesquisa Experimental - CPE, na pessoa do Everaldo Almeida, cujo auxílio é fundamental, sempre com boa vontade e simpatia. À Unidade de Análises Moleculares e Proteína - UAMP, onde as análises laboratoriais foram armazenadas e analisadas com qualidade, sempre com o apoio e empenho dos funcionários

Jeferson Beck e Hugo Bock. Ao Centro de Pesquisa Clínica - CPC, cuja infraestrutura propicia o desenvolvimento da pesquisa aliado às pessoas que tornam o ambiente rico em vivências, acolhimento e solidariedade, especialmente pelas recepcionistas, Andrea Rambo, Eloiza Medeiros, Pamella Alves e Rodrigo Medeiros, cuja função de coletar as amostras é fundamental.

À **equipe de Engenharia Biomédica** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, composta pelo Dr. Paulo Roberto Stefani Sanches e Engenheiro Danton Pereira Jr., cujos conhecimentos e abordagens interdisciplinares são essenciais para a criação de equipamentos para estudos clínicos e epidemiológicos.

Aos **amigos**, por compreenderem a distância e a reflexão necessárias para a realização do doutorado ilustrada por mensagens de apoio e boas vibrações, em especial, Joice Dornelles e Denize Bataglion cuja amizade iniciou na graduação em Fisioterapia e se perpetua até hoje. Ao Marcos do “Xerox das Gurias” que sempre se mostrou motivado, atencioso, positivo e que me acompanhou desde a impressão do projeto até a tese.

Ao **Curso de Especialização em Tratamento da Dor e Medicina Paliativa** vinculado ao Serviço de Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que iniciei em 2017 com vistas à maior experiência clínica e interdisciplinar em um ambiente amistoso e rico. Tutores/professores que têm uma bagagem extensa, partilhada nos *rounds*, consultas e conversas, Prof. Dr. Wolnei Caumo, Prof.^a Dra. Simone Zanette, Dr. Leonardo Botelho, Dra. Rita Zambronato, Dra. Lúcia Miranda, Dr. Alexandre Henriques e, em especial, ao Dr. Adivânio Cardoso Américo, pela orientação do Trabalho de Conclusão de Curso. À minha colega/amiga Camille

Janner, por partilhar sua vivacidade, amor aos Cuidados Paliativos e à interdisciplinaridade – Terapia Ocupacional e Fisioterapia.

À **Universidade Federal do Pampa** - UNIPAMPA, por proporcionar meu aprimoramento profissional com vistas ao doutoramento, em especial à Coordenação do Curso de Fisioterapia, ilustrada pelo Prof. Dr. Nelson Francisco Serrão Junior e às colegas Prof^a. Dra. Graziela Morgana Tavares, cuja amizade iniciou em 2010, ano de nossa entrada na instituição, e que prossegue de forma humana, atenciosa e de boas energias, e à Prof^a. Dra. Simone Lara, pela amizade e prestatividade frente às atividades da Fisioterapia na Saúde da Mulher.

Às **voluntárias**, que gentilmente aceitaram participar da pesquisa, contribuindo para a constante evolução da Ciência. A vocês, o meu sincero agradecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	15
LISTA DE TABELAS	17
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	18
RESUMO.....	25
ABSTRACT	27
1 INTRODUÇÃO	29
2 REVISÃO DA LITERATURA	32
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	32
3 MAPA CONCEITUAL	35
4 ASPECTOS CONCEITUAIS	36
4.1 Definições e mecanismos básicos e fisiopatológicos do climatério.....	36
4.2 Manifestações clínicas do climatério	38
4.2.1 Instrumentos de avaliação dos sintomas climatéricos.....	45
5 CONCEITOS DE DOR	48
5.1. Processamento fisiológico da dor.....	52
5.1.1 Nocicepção, antinocicepção e pró-nocicepção	52
5.2 Medidas de avaliação da dor.....	66
5.2.1 <i>Quantitative Sensory Test</i> (QST)	71
5.2.2 Limiares de Dor	73
6 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO SMDD (<i>CPM-task</i>)	77
6.1 <i>CPM-task</i> e suas relações.....	81
7 MARCADORES BIOLÓGICOS DE PLASTICIDADE ASSOCIADOS À DOR.....	84
7.1 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (<i>BDNF</i>)	84
7.2 Proteína S100 beta	89

	14
8 JUSTIFICATIVA, HIPÓTESES E OBJETIVOS	92
8.1. Justificativa	92
8.3 Objetivos	94
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
8. ARTIGO CIENTÍFICO 1	120
9. ARTIGO CIENTÍFICO 2	146
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	172
10.1 Considerações finais	172
10.2 Perspectivas	175
ANEXO 01: Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	177
ANEXO 02: Avaliação dos Sintomas da Menopausa - MRS	178
ANEXO 03: Nível de Atividade Física / forma curta - IPAQ.....	179
ANEXO 04: Escala de Pensamentos Catastróficos de Dor - BP-PCS	181
ANEXO 05: Inventário de Depressão de Beck - BDI-II.....	182
ANEXO 06: Inventário de Ansiedade de Beck - BAI	185
ANEXO 08: Perfil de Dor Crônica - B-PCP: S	188
ANEXO 09: Questionário Nórdico de Sintomas Osteomusculares - NMQ	191
ANEXO 10: Algometria, QST e CPM-task.....	192
ANEXO 11: Questionário Algofuncional de Lequesne	193
APÊNDICE 01: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE	194
APÊNDICE 02: Ficha de Avaliação	197

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa Conceitual. Relação do processamento da dor, sexo feminino, neuroplasticidade e SMDD.....	35
Figura 2. Ciclo menstrual feminino de 28 dias de duração (33).....	36
Figura 3. Estadiamento reprodutivo de mulheres (36).....	38
Figura 4. Esquema da perda da função ovariana (37)	39
Figura 5. Causas de dor musculoesquelética associada à menopausa (59).....	43
Figura 6. Princípio da transmissão da dor por René Descartes.	48
Figura 7. Esquema representativo da Teoria do Portão Modificada (97).	49
Figura 8. Fatores contribuintes da Neuromatriz (100).	50
Figura 9. Transição da dor aguda para crônica (104).....	52
Figura 10. Características específicas dos nociceptores (128).	55
Figura 11. Fibras Aferentes Nociceptivas na ME (124).	56
Figura 12. Vias nociceptivas da periferia ao cérebro (133).	60
Figura 13. Representação da ínsula com estruturas neurais (113).....	61
Figura 14. Matriz cortical da dor (144).....	62
Figura 15. SMDD e suas interfaces (132).....	63
Figura 16. Fatores interferentes no equilíbrio entre inibição e facilitação da dor (154).	65
Figura 18. Diagrama de estudos sobre dor (20,21).	67
Figura 18. Esquema do QST (173).....	72

Figura 20. Esquema ilustrativo da <i>CPM</i> (210).....	78
Figura 21. Expressão da testagem psicofísica e perfil de <i>CPM</i> (225)	80
Figura 22. Dor Crônica, <i>BDNF</i> , $S100\beta$ e SMDD (21)	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados das estratégias de buscas em bases eletrônicas de dados ...33

Tabela 2. Artigos selecionados conforme o escopo da tese - SMDD em mulheres sem doenças com ciclos menstruais regulares ou com amenorreia34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC: Córtex Cingulado Anterior – do inglês *Anterior Cingulate Cortex*

AMH: Hormônio Antimulleriano – do inglês *Anti-Mullerian Hormone*

AMPA: Receptor do ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico – do inglês *α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*

AMPc: Nucleotídeo cíclico adenosina monofosfato – do inglês *Adenosine cyclic monophosphate*

ACO: Anticoncepcionais Orais

ATP: Adenosina Trifosfato – do inglês *Adenosine Triphosphate*

BAI: Inventário de Ansiedade de Beck – do inglês *Beck's Anxiety Inventory*

BCL-2: Gene Regulador da Apoptose – do inglês *BCL-2 associated protein X*

BDI: Inventário de Depressão de Beck – do inglês *Beck's Depression Inventory II*

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro – do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

BK: Bradicinina – do inglês *Bradykinin*

B-PCP: S: Perfil da Escala de Dor Crônica para a População Brasileira – do inglês *The Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population*

B-PCS: Escala de Catastrofização sobre Dor Adaptada para a População Brasileira – do inglês *Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale*

Ca⁺⁺: Íon Cálcio

CDT: Limiar de Sensibilidade ao Frio – do inglês *Cold Detection Threshold*

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CGRP: Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina – do inglês *Calcitonin Gene-Related Peptide*

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CPC: Centro de Pesquisa Clínica

CPE: Centro de Pesquisa Experimental

CPM: Modulação condicionada da dor – do inglês *Conditioned Pain Modulation*

CPME: Corno Dorsal da Medula Espinhal – do inglês *Dorsal Horn of the Spinal Cord*

CPM-task: Tarefa da modulação condicionada da dor

CPT: Limiar Doloroso ao Frio – do inglês *Cold Pressor Test*

CS: Sensibilização Central – do inglês *Central Sensitization*

CTT: Limiar Perceptivo Térmico ao Frio – do inglês *Cold Thermal Threshold*

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

DMO: Densidade Mineral Óssea

DPMS: Sistema Modulador Descendente da Dor – do inglês *Descending Pain Modulating System*

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DNIC: Controle Inibitório Nociceptivo Difuso – do inglês *Diffuse Noxious Inhibitory Control*

DLPFC: Córtex Pré-frontal Dorsolateral – do inglês *Dorsolateral Prefrontal Cortex*

DRG: Gânglio da Raiz Dorsal – do inglês *Dorsal Root Ganglion*

E₂: Estradiol

ECC: Estrogênio Conjugado Equino – do inglês *Conjugated Equine Estrogens*

EC: Estímulo Condicionante

ER α : Receptor de Estrogênio Alfa – do inglês *Estrogen Receptor Alpha*

ER β : Receptor de Estrogênio Beta – do inglês *Estrogen Receptor Beta*

END: Escala Numérica da Dor (0-10)

ERT: Terapia de Reposição de Estrogênio – do inglês *Estrogen Replacement Therapy*

ET: Estímulo Teste

EVA: Escala Visual Analógica de Dor

FSH: Hormônio Folículo-estimulante – do inglês *Follicle-Stimulating Hormone*

GABA: Ácido Gama-Amino-Butírico – do inglês *Gamma-AminoButyric Acid*

GAP-43: Proteína Associada ao Crescimento 43 – do inglês *Growth Associated Protein 43*

GDNF: Fator Neurotrófico Derivado da Glia – do inglês *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*

GnRH: Hormônio liberador de gonadotrofina – do inglês *Gonadotropin-Releasing Hormone*

GPPGHCPA: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

GTP: Trifosfato de Guanosina – do inglês *Guanosine-5'-Triphosphate*

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPA: Hipotálamo-hipófise-adrenal

HPT: Limiar de Dor ao Calor – do inglês *Heat Pain Threshold*

HTT: Limiar Perceptivo Térmico ao Calor – do inglês *Heat Thermal Threshold*

HPTo: Limiar de Tolerância à Dor Térmica – do inglês *Thermal Pain Tolerance*

5-HT: Receptores 5-HT – do inglês *5-hydroxytryptamine*

IASP: Associação Internacional para o Estudo da Dor – do inglês *International Association for the Study of Pain*

IL-1B: Interleucina 1B

IMC: Índice de Massa Corporal – do inglês *Body Mass Index*

IA: Inibidores de Aromatase

IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física – do inglês *International Physical Activity Questionnaire*

KOR: Receptor Opióide Kappa – do inglês *K-Opioid Receptor*

K⁺: Íon Potássio

LC: *Locus Coeruleus*

LH: Hormônio Luteinizante – do inglês *Luteinizing Hormone*

LTD: Depressão de Longa Duração – do inglês *Long-Term Depression*

LTP: Plasticidade Sináptica de Longa Duração – do inglês *Long-Term Potentiation*

ME: Medula Espinhal

MeSH: *Medical Subject Headings*

Mg⁺⁺: Íon Magnésio

MINI: Entrevista Breve para Diagnóstico de Transtornos Mentais – do inglês *Mini International Neuropsychiatric Interview*

MFC: Córtex Frontal Medial – do inglês *Medial Frontal Cortex*

MRS: Escala de Avaliação da Menopausa – do inglês *Menopause Rating Scale*

Na⁺: Íon Sódio

NA: Noradrenalina

NAF: Nível de Atividade Física

NF-kB: Fator Nuclear de Transcrição kappa B – do inglês *Factor Nuclear Kappa B*

NGF: Fator de Crescimento Nervoso – do inglês *Nerve Growth Factor*

NK1: Neurocinina-1 – do inglês *Neurokinin-1*

NMDA: N-Metil-D-Aspartato – do inglês *N-methyl-D-aspartate*

NMR: Núcleo Magno da Rafe

NMQ: Questionário Nórdico Musculoesquelético – do inglês *Nordic Musculoskeletal Questionnaire*

NPS (0-10): Escala Numérica Verbal de Dor – do inglês *Numerical Pain Scale*

NS: Nociceptores específicos – do inglês *Nociceptive-Specific*

NTs: Neurotrofinas – do inglês *Neurotrophins*

OA: Osteoartrite

P: Progesterona

PAG: Substância Cinzenta Periaquedutal – do inglês *Periaqueductal Gray*

PFC: Córtex Pré-Frontal – do inglês *Prefrontal Cortex*

PG: Prostaglandinas

PKC: Proteína Quinase C – do inglês *Protein Kinase C*

PPT: Limiar de Dor à Pressão – do inglês *Pressure Pain Test*

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*

PSQI: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh – do inglês *Pittsburgh Sleep Quality Index*

P53: Proteína P53

QST: Teste de Quantificação Sensitiva – do inglês *Quantitative Sensory Testing*

QMO: Questionário Nórdico de Sintomas Osteomusculares

RCT: Ensaio Clínico Randomizado – do inglês *Randomized Clinical Trial*

RVM: Bulbo Rostral Ventromedial – do inglês *Rostral Ventromedial Medulla*

S100 β : Proteína de Ligação ao Cálcio

SC: Sensibilização Central

SI: Córtex Somatossensorial Primário – do inglês *Primary Somatosensory Area*

SII: Córtex Somatossensorial Secundário – do inglês *Secondary Somatosensory Area*

SG: Substância Gelatinosa

SGM: Síndrome Geniturinária da Menopausa

SMDD: Sistema Modulador Descendente da Dor

SNC: Sistema Nervoso Central – do inglês *Central Nervous System*

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SP: Substância P

STRAW+10: Oficina de Estadiamento do Envelhecimento Reprodutivo – do inglês *Stages of Reproductive Aging Workshop*

STROBE: Subsídios para a Comunicação de Estudos Observacionais – do inglês *Guidelines on Reporting Observational Studies*

STROMA: Subsídios para a Comunicação de Estudos de Menopausa e Envelhecimento – do inglês *Guidelines for Strengthening the Reporting of Menopause and Aging*

T: Testosterona

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF α : Fator de Necrose Tumoral Alfa – do inglês *Tumor Necrosis Factor- α*

TRE: Terapia de Reposição de Estrogênio

TrkA: Receptor Tropomiosina Quinase A – do inglês *Tropomyosine Receptor Kinase A*

TrkB: Receptor Tropomiosina Quinase B – do inglês *Tropomyosine Receptor Kinase B*

TRPA1: Receptor de Potencial Transitório A1 – do inglês *Transient Receptor Potential*

TRPV1: Receptor Vanilóide de Potencial Transitório – do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*

TS: Somação Temporal – do inglês *Temporal Summation*

UAMP: Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UNIPAMPA: Universidade Federal do Pampa

VAS: Escala Visual Analógica para Dor – do inglês *Visual Analogic Scale for Pain*

WDR: Wide Dynamic Range

RESUMO

Introdução: A artralgia crônica tem sido uma queixa comum em mulheres de meia-idade. Acredita-se que um dos mecanismos centrais seja a disfunção do sistema modulador descendente da dor (SMDD). O fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) modula as vias nociceptivas e interage com o SMDD. A proteína S100 β está envolvida na neurogênese e neuroplasticidade. A terapia de reposição de estrogênio (TRE) é especialmente recomendada para alívio de sintomas vasomotores, porém, estudos sugerem efeitos benéficos para artralgia. O desenvolvimento deste estudo originou dois artigos, os quais constituem esta tese.

Estudo I: No primeiro estudo analisamos os efeitos da estrogêniooterapia sobre a artralgia crônica em mulheres na pós-menopausa. **Métodos:** Esta revisão sistemática objetivou avaliar os efeitos da estrogêniooterapia em comparação a placebo sobre artralgia em mulheres pós-menopáusicas. Foi realizada seguindo as instruções PRISMA e foram criadas estratégias de busca gerais e adaptáveis às bases de dados eletrônicas na área da saúde, Embase, Medline (via Pubmed), Scielo e Lilacs-Bireme. Foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados publicados entre 2001 e 2016 nos idiomas espanhol, inglês e português com mulheres pós-menopáusicas categorizadas em grupo intervenção (estrogêniooterapia) ou placebo, com medidas quantitativas e comparativas, com relação à linha de base e após um ano de tratamento. A seleção dos estudos, coleta e análise de dados foi realizada de forma pareada e independente por dois revisores e por um terceiro revisor em casos de discordância entre janeiro e março de 2017. Os desfechos primários foram frequência e/ou intensidade da artralgia. Utilizamos a ferramenta Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados. **Resultados:** Três estudos (n=29,477) avaliaram os efeitos do estrogênio conjugado equino (ECC - 0,625mg) em comparação ao placebo. Após um ano de tratamento, a estrogêniooterapia diminuiu significativamente a frequência e a intensidade da artralgia. Dois estudos apresentaram moderado risco de viés devido à randomização e alocação. **Conclusões:** A revisão sistemática mostrou resultados favoráveis ao uso de estrogêniooterapia para artralgia, entretanto, recomendamos futuros estudos com avaliação multidimensional da dor, além de escores de dor.

Estudo II: No segundo estudo comparamos a função do SMDD através da mudança na Escala Numérica da dor (END, 0-10) durante a *CPM-task* (Tarefa da Modulação Condicionada da Dor) em mulheres pré ou pós-menopáusicas com ou sem artralgia crônica e sua associação com atividade física, sintomas climatéricos, sintomas de ansiedade e de depressão, catastrofização da dor, escala funcional da dor, qualidade do sono e neuroplasticidade. **Métodos:** Estudo transversal e exploratório com mulheres sem doenças de 40 a 55 anos que foram recrutadas através de divulgação nas mídias eletrônica e impressa e realizado de fevereiro de 2015 a julho de 2017 no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CPC/HCPA), RS/Brasil. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os instrumentos utilizados foram: *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10* (STRAW +10, para a classificação das mulheres em relação ao estadiamento menopausal), questionário semiestruturado

sobre aspectos de saúde, hábitos de vida e parâmetros socioeconômicos, Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ - versão curta, para a mensuração de atividade física da última semana), Questionário de Avaliação da Menopausa (MRS, para quantificar a severidade dos sintomas da menopausa), Inventários de Depressão e de Ansiedade de Beck (BDI-II e BAI, para identificar a intensidade de sintomas depressivos e de ansiedade), Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI, para medir a qualidade e padrões de sono), Perfil de Dor Crônica (B-PCP: S, para avaliar as características dos indivíduos com dor), Escala de Pensamento Catastrófico sobre a dor (BP-PCS para analisar os pensamentos catastróficos frente à dor crônica), *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI que identifica transtornos mentais), Questionário Nórdico de Sintomas Musculoesqueléticos (NMQ, para identificar distúrbios osteomusculares) e Questionário Algofuncional de Lequesne para Osteoartrite de Joelhos e Quadril (para avaliar o grau de funcionalidade de indivíduos com osteoartrite de quadril e joelhos). Após responder aos questionários e posterior coleta sanguínea (estradiol – E₂ e folículo estimulante – FSH, *BDNF*, S100 β), elas foram submetidas à avaliação da dor. O Teste de Quantificação Sensitiva (QST) foi utilizado para medir o limiar perceptivo térmico (HTT), o limiar de dor térmica (HPT) e o limiar de tolerância à dor térmica (HPTo), bem como avaliar a mudança na Escala Numérica de Dor (NPS0-10) durante uma tarefa de modulação da dor condicionada (*CPM-task*). A algometria foi utilizada para determinar o limiar de pressão de dor (PPT). **Resultados:** Noventa e sete mulheres (n=49, pré-menopausa; n=48, pós-menopausa) foram incluídas no estudo. A mediana [IC 95%] da *CPM* foi -1,32[-1,64--0,32] para as pré-menopáusicas e para as pós-menopáusicas -1,00[-1,66--0,53] (p=0,334). Um modelo linear misto com efeitos fixos e com Ajuste de Bonferroni para múltiplas comparações mostrou significativas associações entre *CPM-task* e *BDNF* (p=0,002), BP-PCS (p=0,006) e MRS (p=0,004). Análise de regressão revelou associações inversas da *CPM-task* com *BDNF* (B=-0,022, p=0,003) e MRS (B=-0,099, p=0,001), porém, direta com BP-PCS (B=0,045, p=0,012). O nível de significância foi fixado em 5% para todas as análises e os dados foram analisados no SPSS, versão 18.0 [SPSS, Chicago, IL]. **Conclusões:** O estadiamento menopausal e a artralgia crônica não afetaram a função do SMDD, possivelmente, pelas características das mulheres (fisicamente ativas, com boa qualidade do sono e anos de educação) e devido às mulheres pré-menopáusicas reportarem sintomas climatéricos e maior uso de analgésicos, sugerindo efeitos de flutuação hormonal e maior intensidade de dor, respectivamente. Além disso, os níveis séricos de *BDNF* foram correlacionados inversamente com a *CPM-task*, o que corrobora o conceito de que o *BDNF* regula a neurotransmissão e a plasticidade sináptica.

Palavras-chave: Artralgia; *BDNF*; Hormônios; Menopausa; Sistema Modulador de Dor Descendente.

Registros dos estudos: PROSPERO (CRD 42017057442), Comitê de Ética do HCPA (nº.150195) e Plataforma Brasil (CAAE nº. 39790914400005327).

ABSTRACT

Introduction: Chronic arthralgia has been a common complaint reported by middle-aged women. It postulates that one of the central mechanisms is the dysfunction of the descending pain modulating system (DPMS). The neurotrophic factor derived from the brain (BDNF) modulates neurotransmission and interacts with DPMS. The protein S100 β is involved in neurogenesis and neuronal plasticity. Estrogen Replacement Therapy (ERT) is especially recommended to alleviate vasomotor symptoms, however, studies suggest that estrogen may have benefits on arthralgia. The development of this study originated two articles which constitute this thesis.

Study I: In this first study we assessed the effects of ERT on arthralgia among postmenopausal women. **Methods:** This systematic review aimed to evaluate the effects of ERT compared to placebo for arthralgia in postmenopausal women. It was performed according to the PRISMA instructions. General and adaptive search strategies were created for the electronic databases in the health area, Embase, Medline (via Pubmed), Scielo e Lilacs-Bireme. Only randomized clinical trial (RCT) published between 2001 and 2016 in Spanish, English and Portuguese languages with postmenopausal women who were categorized between estrogen or placebo groups and with quantitative and comparative measures regarding the baseline and after one year were selected. Study selection, data collection and analysis were performed in pairs and independently by two reviewers and by a third reviewer in cases of disagreement between January and March 2017. The primary outcomes were frequency and/or intensity of arthralgia. We used the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials. **Results:** Three RCTs (n=29,477) evaluating the effects of conjugated equine estrogens (CEE), 0.625mg compared with placebo. After one year of treatment, ERT was associated with a statistically significant decrease in frequency and severity of arthralgia. The risk of bias was moderate due to random sequence and allocation. **Conclusions:** The systematic review showed a favorable propensity in favor of ERT on chronic arthralgia, however, we encourage future studies with multidimensional pain assessment, beyond pain scores.

Study II: In the second study we compared the function of the descending pain modulatory system (DPMS) by the change in the Numerical Pain Scale (NPS) during the CPM-task in pre- and postmenopausal women with or without chronic arthralgia; and, its association with physical activity, climacteric symptoms, depressive and anxiety symptoms, pain catastrophizing, functional scale of pain, sleep quality and neuronal plasticity. **Methods:** A cross-sectional and exploratory investigation with females aged between 40 and 55 years, all without clinical diseases, who were recruited by electronic and printed media and carried out from February 2015 to July 2017 at Clinical Research Center of Clinical Hospital of Porto Alegre (CPC/HCPA), RS/Brazil. After signing the Informed Consent Form, the instruments used were: the Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 (STRAW +10, for the classification of women in relation to menopausal staging), a semi-structured questionnaire on aspects of health, life habits, family and socioeconomic parameters; the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ – short version, for the measurement of physical activity of the last week); the Menopause Rating Scale (MRS, to quantify the severity of menopausal symptoms), the Beck Depression and Anxiety Inventories (BDI-II and BAI, to identify the intensity of depressive and anxiety symptoms), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, to measure the quality and patterns of sleep), the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian

population (B-PCP: S, to assess the characteristics of patients' chronic pain), the Brazilian Portuguese Pain-Catastrophizing Scale (BP-PCS, to evaluate catastrophic thinking due to chronic pain, Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI, to psychiatric diagnoses) and Nordic Musculoskeletal Questionnaire (NMQ, for the analysis of musculoskeletal symptoms) and Lequesne's Algofunctional Questionnaire for Osteoarthritis of Knee and Hip. After responding to a baseline evaluation and had a blood sample collected (estradiol – E₂ e follicle-stimulating hormone – FSH, BDNF, S100 β), they underwent a pain evaluation. The quantitative sensory test (QST) was used to measure the heat thermal threshold (HTT), the heat pain threshold (HPT) and the thermal pain tolerance (HPT_o), as well as the Numerical Scale of Pain (NPS₀₋₁₀) over a task of modulation of conditioned pain (CPM-task). Algometry was used to determine the pain pressure threshold (PPT). **Results:** Ninety seven women (n=49, pre-menopausal; n=48 postmenopausal) were included in this study. The median CPM [95%CI] of pre-menopausal was -1.32[-1.64--0.32] and for postmenopausal women -1.00[-1.66--0.53] (p=0.334). A Mixed Linear Model with fixed effects using Bonferroni's Multiple Comparison Test showed significant association between CPM-task and BDNF (p=0.002), BP-PCS (p=0.006) and MRS (p=0.004). Regression analysis revealed an inverse relationship between CPM-task with BDNF (B=-0.022, p=0.003) and MRS (B=-0.099, p=0.001), however, directly with BP-PCS (B=0.045, p=0.012). The significance was set at 5% for all analysis and data was analyzed using SPSS, version 18.0 [SPSS, Chicago, IL]. **Conclusions:** Menopausal status and chronic arthralgia did not affect the function of DPMS, possibly due to characteristics (physically active, with good sleep quality and years of education) and to pre-menopausal women who reported menopausal symptoms and greater analgesic drug use, which suggest effects of a hormonal fluctuation and higher pain intensity, respectively. Besides, the serum BDNF was correlated inversely with CPM-task which substantiate the concept that the BDNF regulates neurotransmission and synaptic plasticity.

Key-words: Arthralgia; BDNF; Hormones; Menopause; Descending pain modulating system.

Registration of studies: PROSPERO (CRD 42017057442), Comitê de Ética do HCPA (n^o.150195) e Plataforma Brasil (CAAE n^o. 39790914400005327).

1 INTRODUÇÃO

O climatério se caracteriza por um período de transição entre os anos reprodutivos e não-reprodutivos com intensas modificações metabólicas, físico-funcionais, hormonais e psicossociais (1), cujos sintomas estão diretamente relacionados à perda da função folicular ovariana e à consequente depleção de estrogênio. Tal período está dividido em pré-menopausa, transição menopausal e pós-menopausa (2).

Dentre as manifestações, destacam-se fogachos, suores noturnos, irritabilidade, depressão, ansiedade, tensão muscular, algias e diminuição do desejo sexual (3-5) com impacto negativo sobre a qualidade de vida e do sono (6-8).

A dor articular, ou artralgia, é um dos sintomas climatéricos (9,10) que atingem cerca de 50% de mulheres pós-menopáusicas (11,12), estando associada a uma redução dos níveis de estrogênio, especialmente, por sua ação em nível articular, ligamentar, sinovial, cartilaginoso e muscular (13,14).

A influência do hipoestrogenismo na sintomatologia dolorosa articular ocorreria em nível periférico com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1B (IL-1B) (15), e com agentes que atuam sobre cartilagem como fator de crescimento transformador alfa (TGF- α), cujo efeito parece ser dose-dependente (16,17).

De forma associada, em nível central, a queixa de dor seria mais frequente no sexo feminino por diferenças sexuais, como maior percepção do quadro doloroso (18), maior excitabilidade dos nociceptores (19), maior atividade cerebral em regiões vinculadas à dor crônica, como córtex cingulado anterior (ACC), córtex pré-frontal

(PFC), ínsula e tálamo (20), e menor atividade do sistema modulador descendente da dor (SMDD), ou *conditioned pain modulation* (CPM) (21), que é uma medida endógena de inibição da dor (22).

Também, conforme o modelo biopsicossocial da dor-estresse, que aponta interações bidirecionais entre fatores biológicos, psicológicos e sociais (23), sintomas depressivos e de ansiedade e catastrofismo frente à dor (22,24) podem interferir na intensidade da dor e na capacidade funcional, além de a dor crônica ser um agente estressor que afeta o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o que perpetua o quadro doloroso (25).

Ainda, a dor crônica, com duração superior a três meses, associada com incapacidade emocional/funcional e sem etiologia (26), parece gerar remodelamento e reorganização nas sinapses, células e circuitos (27,28), ilustrado pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*), que é uma neurotrofina cuja função é fortalecer vias glutamatérgicas e inibir gabaérgicas, sendo associado aos limiares álgicos em mulheres (20). A proteína S100 β está envolvida em apoptose e diferenciação (29), cuja concentração pode incrementar a sobrevivência neuronal ou ativar processos inflamatórios (21).

Outrossim, a dor crônica induz a uma sensibilização central (SC) que desencadeia uma cascata de eventos, como, por exemplo, dor referida, hiperalgesia, alodinia e mudanças nos centros modulatórios da dor (30), em que há um aumento da excitabilidade da membrana e da eficácia sináptica, bem como redução dos mecanismos inibitórios (31).

Em vista disso, o estudo objetivou averiguar a função do sistema modulador descendente da dor, comparando-se transversalmente mulheres pré e pós-menopáusicas com e sem queixas de artralgia crônica relacionada ao climatério, verificando sua associação com nível de atividade física, sintomas climatéricos, sintomas depressivos e de ansiedade, catastrofização da dor, escala funcional de dor, qualidade do sono e neuroplasticidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Os estudos nos idiomas espanhol, inglês e português e publicados entre 2006 e 2018 foram selecionados nas bases eletrônicas de dados Pubmed/Medline, LILACS/BIREME, Scielo e Embase.

Empregaram-se os seguintes descritores, conforme o Medical Subject Headings (MeSH): a) *Menopause*; b) *Pre-menopause*; c) *Postmenopause*; d) *Arthralgia*; e) *Joint pain*; f) *Diffuse noxious inhibitory control*; g) *Brain-derived neurotrophic factor*; e h) *S-100b Protein*. Também, segundo o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), usaram-se: a) *Menopausa*; b) *Menopausia*; c) *Menopause*; d) *Premenopause*; e) *Premenopausia*; f) *Pré-Menopausa*; g) *Postmenopause*; h) *Posmenopausia*; i) *Pós-Menopausa*; j) *Arthralgia*; k) *Artralgia*; l) *Diffuse Noxious Inhibitory Control*; m) *Control Inhibidor Nocivo Difuso*; n) *Controle Inibitório Nociceptivo Difuso*; o) *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; p) *Factor Neurotrófico Derivado del Encéfalo*; q) *Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo*; r) *100 Calcium Binding Protein G*; s) *Proteína G de Unión al Calcio S100*; t) *Proteína G de Ligação ao Cálcio S100*.

Para cada base, utilizaram-se os seguintes filtros: a) **SCIELO** - tipo de literatura (artigo); b) **LILACS/BIREME** - tipo de literatura (artigo), tipo de estudo (estudo de casos e controles, relato de casos e revisão sistemática) e limites (feminino, humanos, adulto); c) **PUBMED/MEDLINE** - *study types (observational study, review, systematic review)*, *species (humans, female)*, *ages (adults 19–44 years and middle aged 45-64 years)* e d) **EMBASE** - *study types (human, cross-*

sectional study, prospective study, case report, case control study, observational study, review), publication types (articles), species (humans, female) e ages (adults 18-64 years and middle aged 45-64 years). A Tabela 1 sumariza as estratégias de busca de referências bibliográficas.

Tabela 2. Resultados das estratégias de buscas em bases eletrônicas de dados

DESCRITORES	BASES DE PESQUISA			
	PUBMED	Lilacs/Bireme	EMBASE	Scielo
Menopause	1365	54	3683	513
Pre-menopause	176	15	219	64
Postmenopause	587	30	719	124
Arthralgia	289	40	2320	118
Joint pain	980	121	846	599
Diffuse noxious inhibitory control	0	0	2	0
Brain-derived neurotrophic factor	47	9	93	52
S-100b Protein	20	1	5	294
Menopause AND Arthralgia	9	4	15	7
Menopause AND Joint pain	14	5	10	6
Menopause AND Diffuse noxious inhibitory control			0	0
Menopause AND Brain-derived neurotrophic factor	0	0	0	0
Menopause AND S-100b Protein	0	0	0	0
Pre-menopause AND Arthralgia	1	0	1	0
Pre-menopause AND Joint pain	1	0	1	1
Pre-menopause AND Diffuse noxious inhibitory control			0	0
Pre-menopause AND Brain-derived neurotrophic factor	0	0	0	0
Pre-menopause AND S-100b Protein	0	0	0	0
Postmenopause AND Arthralgia	7	0	11	0
Postmenopause AND Joint pain	10	0	8	0
Postmenopause AND Diffuse noxious inhibitory control			1	0
Postmenopause AND Brain-derived neurotrophic factor	0	0	1	0
Postmenopause AND S-100b Protein	0	0	0	0

Considerando-se o tema da tese, modulação condicionada da dor - *CPM* (do inglês *Conditioned Pain Modulation*) em mulheres de meia-idade e sem diagnóstico clínico de doenças encontraram-se três artigos, conforme ilustrado na Tabela 2.

Ademais, a fim de contemplar possíveis fatores interferentes na função do SMDD, como sintomas depressivos e de ansiedade e catastrofização da dor, inseriram-se artigos pertinentes à temática da tese.

Tabela 3. Artigos selecionados conforme o escopo da tese - SMDD em mulheres sem doenças com ciclos menstruais regulares ou com amenorreia

	Título	Primeiro autor	Periódico	Ano
01	<i>Aging independently of the hormonal status changes pain responses in young postmenopausal women</i>	<i>Tousignant-Laflamme</i>	<i>Pain Research and Treatment</i>	2012
02	<i>Physical activity, pain responses to heat stimuli, and conditioned pain modulation in postmenopausal women</i>	<i>Amanda</i>	<i>Menopause</i>	2015
03	<i>Physical activity may be associated with conditioned pain modulation in women but not men among healthy individuals</i>	<i>Shiro</i>	<i>Pain Research and Management</i>	2017

3 MAPA CONCEITUAL

A artralgia relacionada ao climatério pode decorrer de alteração no eixo hipotálamo-hipófise-ovários, o que afetaria o sistema opióide. Distúrbios psíquicos e do sono podem gerar falhas no SMDD, assim como a catastrofização da dor que repercute negativamente sobre a dimensão afetiva do processamento nociceptivo. O *BDNF*, presente nas vias descendentes de modulação da dor, atua como um marcador bioquímico de processos dolorosos e parece responder ao menor nível de E_2 , cursando com menores limiares de dor. A proteína $S100\beta$, que está associada à ativação glial, teria maior concentração, o que se reverteria em maior intensidade de dor.

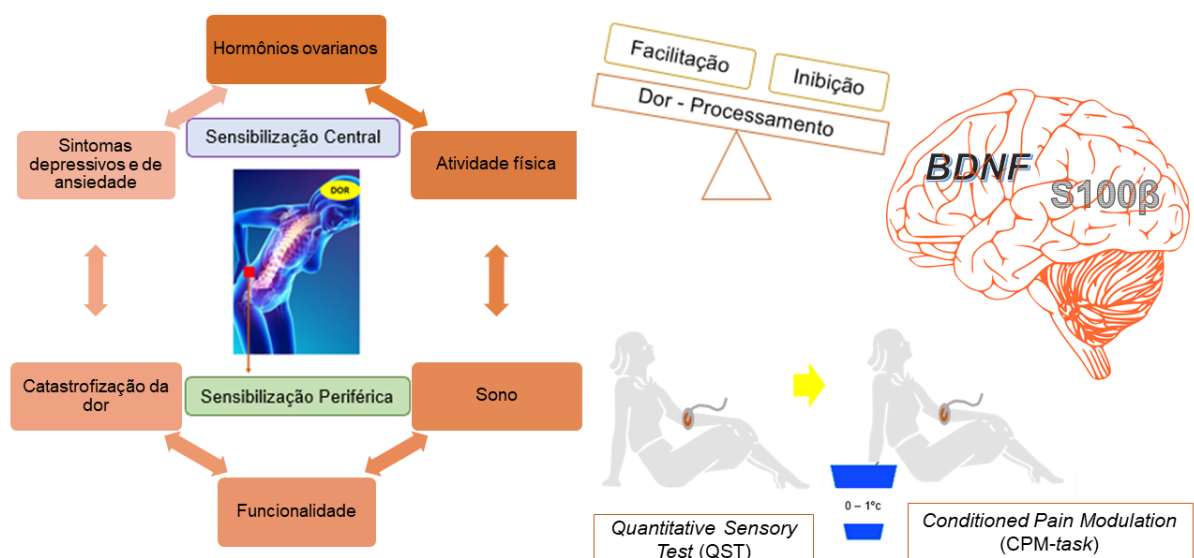


Figura 1. Mapa Conceitual. Relação do processamento da dor, sexo feminino, neuroplasticidade e SMDD

4 ASPECTOS CONCEITUAIS

4.1 Definições e mecanismos básicos e fisiopatológicos do climatério

No menacme, antes da transição para o climatério, os ciclos menstruais são regulares e divididos em folicular (proliferativa), ovulatória e lútea (secretória) em que os níveis de E₂ aumentam durante a folicular e decrescem bruscamente após a ovulação. Após, há uma elevação secundária nos níveis de E₂ durante a lútea com uma subsequente diminuição antes da menstruação. Paralelo a essa segunda elevação, ocorre uma elevação sérica de progesterona (P) (32) (Figura 2).

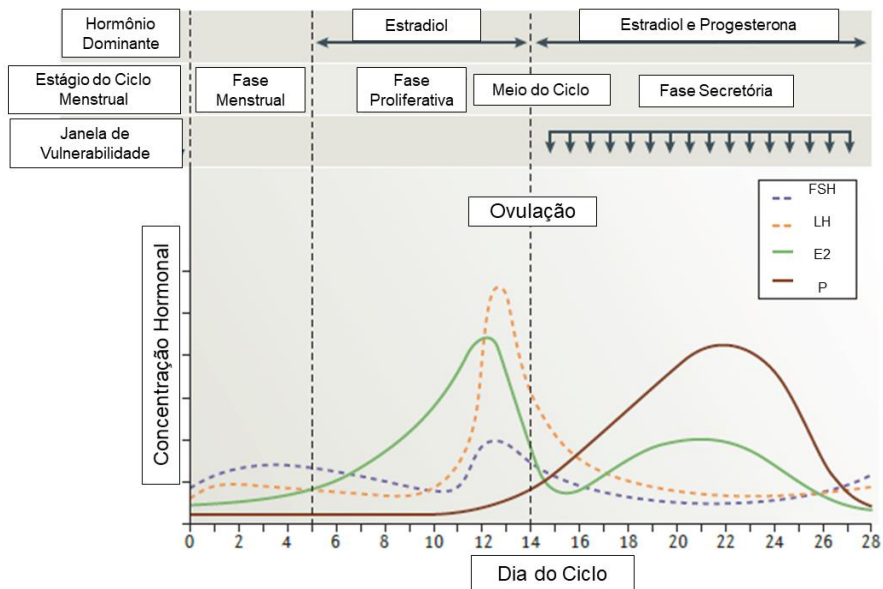


Figura 2. Ciclo menstrual feminino de 28 dias de duração (33)

Climatério corresponde ao período da vida da mulher de transição entre o pleno potencial e incapacidade reprodutiva, ao longo do qual ocorre um declínio progressivo da função ovariana. Está associado a um conjunto de sinais e/ou sintomas como irregularidades menstruais, fogachos, suores noturnos, alterações do humor, diminuição da libido, artralgia e dificuldades no sono que no seu conjunto caracterizam a “síndrome climatérica” (1).

Compreende-se pré-menopausa como o período de cerca de cinco anos que precede a menopausa, sendo que, nessa fase, já existe uma resposta deficitária dos folículos ovarianos aos estímulos hipofisários dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), com produção irregular de inibina, resultando em ciclos anovulatórios (33,34).

A perimenopausa envolve o início dos ciclos irregulares e os sintomas vasomotores até um ano após a última menstruação em que clinicamente a mulher se torna propensa à irritabilidade, nervosismo e frequentes alterações no humor (35). A menopausa propriamente dita é um acontecimento climatérico conceituado como a última perda menstrual que ocorre geralmente aos 50 anos, sendo que, a pós-menopausa se inicia após amenorreia de um ano (1).

Em termos endócrinos, no ovário há um aumento da produção de androgênios, que no tecido adiposo periférico são convertidos em estrona e E₂, que circulam em baixas concentrações. Há também uma diminuição da produção de inibina e de E₂, o que estimula a hipófise a produzir níveis crescentes de FSH (1). Assim, a menopausa é um episódio marcador da evolução biológica da mulher, cuja esquematização foi organizada no *Stages of Reproductive Aging in Women* (STRAW) com 10 estádios específicos (36), descrita na Figura 3.

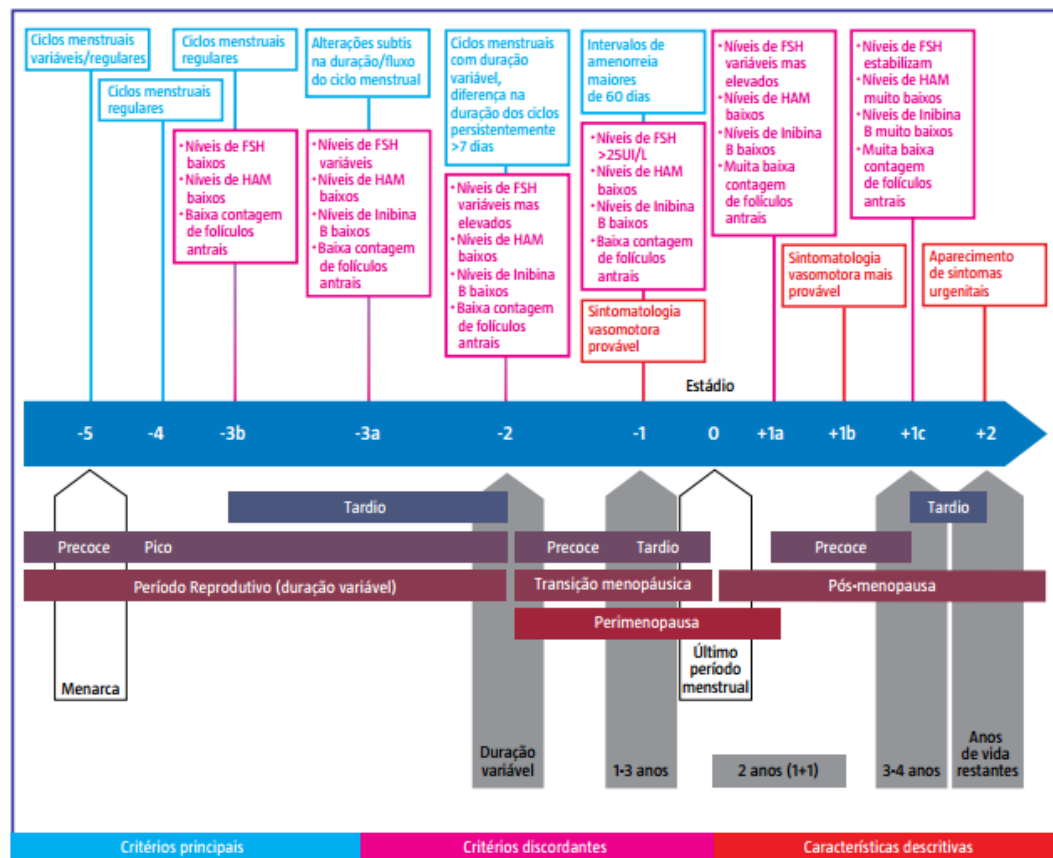


Figura 3. Estadiamento reprodutivo de mulheres (36)

4.2 Manifestações clínicas do climatério

A sintomatologia do climatério relaciona-se a mudanças neuroendócrinas e a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (37). Além de fatores genéticos e hormonais, a idade, o nível sócioeconômico, a altitude, a etnia, os aspectos culturais, o estilo de vida como hábito tabágico, o consumo de álcool, a obesidade, as doenças mentais como depressão (38) e o sedentarismo (39) podem se correlacionar com maior intensidade dos sintomas (38) (Figura 4).

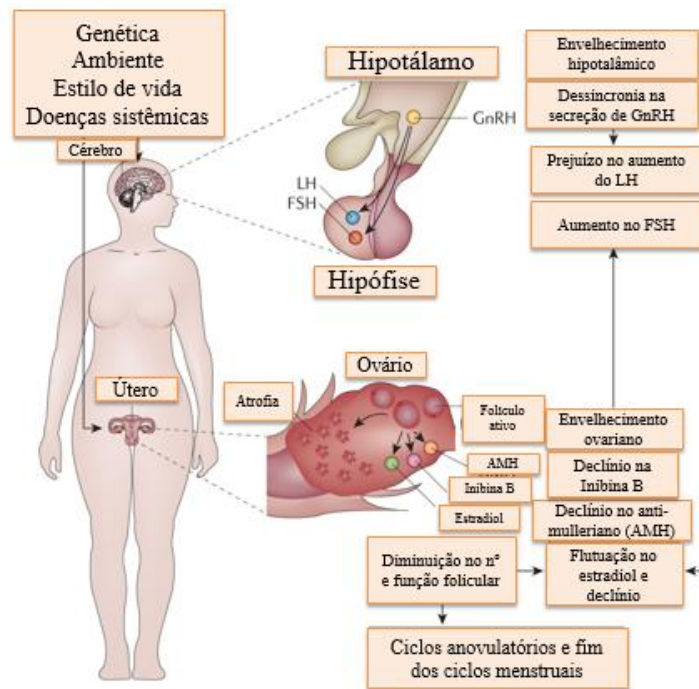


Figura 4. Esquema da perda da função ovariana (37)

A curto prazo, destacam-se sintomas vasomotores, alterações do humor e do sono, artralguas, síndrome genitourinária da menopausa (SGM), e, mais tardiamente, osteoporose (40,41).

Os **sintomas vasomotores**, incluindo fogachos e suores noturnos, ocorrem na transição menopáusica e afetam mais de 70% das mulheres, sendo frequentes ou intensos em mais de 30% e predominantes à noite, interferindo na qualidade do sono. São episódios de vasodilatação cutânea da parte superior do tronco, pescoço e face, com duração variável, cujo início típico é uma sensação súbita de calor de dois a quatro minutos, associada à sudorese profusa e seguida por vezes de calafrios, tremores e sensação de ansiedade (42,43).

A sua duração média é de 7 a 10 anos, e cerca de 10% das mulheres mantêm sintomas vasomotores por mais de 12 anos, sendo que estes podem

persistir por várias décadas. A ocorrência e intensidade da sintomatologia são variáveis e dependem de fatores genéticos, ambientais, étnicos, estilo de vida (sedentarismo e hábitos tabágicos) e antropométricos (obesidade, sobretudo central) (44,45).

Alterações do humor são sintomas frequentes na perimenopausa e na pós-menopausa, estimando-se que cerca de 73 milhões de mulheres adultas apresentam desordens depressivas a cada ano (46). Ademais, em mulheres na menopausa, a prevalência varia de 5,9% a 23,8% (47,48). Embora sintomas depressivos não representem a presença de uma desordem psiquiátrica, esses podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica e dor crônica (49).

A ansiedade apresenta alta prevalência em mulheres na peri e pós-menopausa precoce, principalmente, devido a mudanças hormonais. Além disso, outros aspectos parecem explicar a associação entre ansiedade e qualidade de vida, incluindo processos inflamatórios, fogachos e neurotransmissores (38,50). Nesse contexto, a presença de sintomas de ansiedade durante a transição menopausal parece associada ao aumento da severidade dos sintomas vasomotores (51).

Na literatura, há uma controvérsia quanto à sintomatologia psíquica, uma vez que, para alguns autores, os sintomas menopáusicos predispoem aos sintomas depressivos e de ansiedade devido à mediação do estrogênio sobre as funções cognitivas dependentes do hipocampo e córtex pré-frontal (1). Outros apontam que fogachos e disfunções do sono provocam doenças mentais (38).

As principais **desordens do sono** incluem apnéia obstrutiva, síndrome das pernas inquietas, insônia e sonolência diurna excessiva (52,53), sendo que a

prevalência de disfunções do sono varia com o estado menopausal e fatores associados como sintomas climatéricos. Estudo com 931 mulheres, sendo 524 pré-menopáusicas e 407 pós-menopáusicas, apontou, via polissonografia, prevalência de 62,5% e 66,1%, respectivamente (54), e estudo com 1078 mulheres de 40 a 59 anos encontrou prevalência de má qualidade do sono em 57,1% e correlação positiva entre pior qualidade do sono e sintomas psicológicos e somáticos (55).

Acredita-se que a menopausa e a menor disponibilidade de E₂ endógeno são fatores de risco para desordens do sono, sendo que esse efeito pode ser relacionado a variações na temperatura corporal pela presença de fogachos, a distúrbios no ritmo circadiano ou à maior reatividade ao estresse (56), além da relação com o envelhecimento que prejudica o ritmo circadiano e gera diminuição na produção de melatonina, que é um hormônio produzido pela glândula pineal, cujas funções são regular o ciclo sono-vigília e o humor (57).

Tais distúrbios, como a insônia, tendem a desencadear sensação de exaustão, fadiga diária, deficit de concentração, irritabilidade, ansiedade, depressão e dores ostemioarticulares (58).

A dor músculoesquelética e **artralgia** aumentam suas frequências na faixa etária entre 45 e 55 anos, especialmente nos joelhos, mãos e quadris (59), acometendo cerca de 50% das mulheres pós-menopáusicas (60,61), cuja repercussão gera limitação funcional entre mulheres de meia-idade e idosas (62).

A artralgia é um sintoma prevalente, conforme pesquisas: a) pesquisa nigeriana com 1189 mulheres, média de idade de 48,1 (\pm 5,9) anos, respectivamente, 51,7%, 69,7% e 65,1%, nas fases pré, transição e pós-menopausa (63); b) pesquisa mexicana com 755 mulheres, média de idade de 50,1 (\pm 6,3) anos, 55,8% (64); c)

pesquisa chinesa com 743 mulheres, média de idade de 49,62 ($\pm 6,9$) anos, 31% de artralgia no joelho (65); d) pesquisa espanhola com 10514 mulheres, média de idade de 57,9 ($\pm 7,1$) anos, 40,1% na perimenopausa e 38,7% no pós-menopausa (66) e e) pesquisa brasileira com 1415 mulheres, média de idade de 47,7 ($\pm 8,5$) anos, 74,8% (67).

Os mecanismos envolvidos na artralgia relacionada à menopausa não foram elucidados, porém, acredita-se na influência da deficiência estrogênica, que afetaria a integridade e a funcionalidade de estruturas ostemioarticulares (osso, sinóvia, ligamento, cartilagem, músculo) devido à (i) menor expressão de receptores Estrogênio alfa ($ER\alpha$) ou beta ($ER\beta$) (68,69), (ii) ao papel do E_2 , P e LH nos processos nociceptivo e de modulação (70), (iii) a aspectos culturais como maior verbalização das queixas de dor pelas mulheres (71), (iv) a fatores sociais como maior procura das mulheres por atenção profissional (72), (v) à obesidade como fator de risco para dor crônica e comprometimento funcional (73) e (vi) à interação entre sintomas depressivos e dor crônica (74).

A artralgia crônica, presumivelmente nociceptiva por ativação duradoura dos nociceptores (75), tem sido relacionada à menopausa, sem o envolvimento de mecanismos inflamatórios/reumáticos como na artrite (61) e sem predisponibilidade ao seu desenvolvimento (59). Para seu diagnóstico, devem ser investigadas causas secundárias, como presença e duração de rigidez matinal, sítios anatômicos (único ou múltiplos), perda de peso corporal e febre, histórico de injúria articular ou ocupacional, bem como de psoríase (59) (Figura 5).

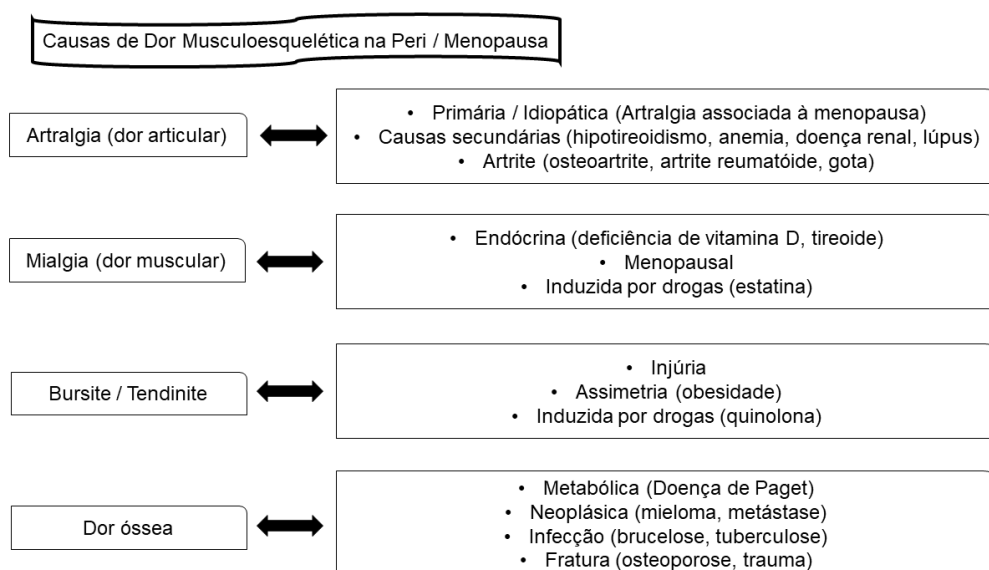


Figura 5. Causas de dor musculoesquelética associada à menopausa (59)

Importante ressaltar que, em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama que utilizam como tratamento medicamentoso os inibidores de aromatase (IA), a prevalência de artralgia é elevada (76). Epidemiologicamente, cerca de 60% das mulheres que usam IA relatam dor articular, especialmente nos punhos, mãos e joelhos (77), sendo esta elencada como o principal efeito adverso, o que pode gerar, por sua vez, má adesão ao tratamento ou sua descontinuidade (78). Acredita-se que seu mecanismo esteja relacionado à deprivação estrogênica, já que os IA suprimem os níveis plasmáticos de estrogênios em mulheres pós-menopáusicas devido à inibição da enzima responsável pela conversão de androgênios para estrogênios nos tecidos periféricos (e.g., pele, músculo, gordura, tecido mamário) (79).

A **síndrome genitourinária da menopausa (SGM)**, previamente denominada de atrofia vulvovaginal, vaginite atrófica ou atrofia urogenital, é uma condição crônica e progressiva que afeta 50% das mulheres pós-menopáusicas (80), sendo definida como um conjunto de sintomas e sinais associados ao

decréscimo dos estrogênios e outros hormônios sexuais esteróides como testosterona (T) envolvendo alterações dos grandes e pequenos lábios, clitóris, vestibulo/introito, vagina, uretra e bexiga (81).

Clinicamente, ocorre diminuição ou ausência de lubrificação, refletindo-se em dispareunia e sintomas urinários como urgência, disúria e infecções urinárias recorrentes (82). Ainda, a sintomatologia do trato urinário inferior e a incontinência urinária têm sido associadas ao envelhecimento (1).

Osteoporose é uma desordem esquelética caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea, predispondo ao aumento do risco de fraturas (83). As fraturas osteoporóticas podem decorrer de um trauma de baixo impacto como quedas da própria estatura, sendo os sítios anatômicos mais frequentes vértebras, quadris e punhos cujos resultados podem gerar incapacidade funcional e dor (84).

Os principais fatores de risco para osteoporose são idade, etnia branca ou asiática, histórico individual e familiar de fraturas, precoce idade da menopausa, baixa densidade mineral óssea (DMO), hábito tabágico, consumo de álcool (≥ 3 unidades por dia), sedentarismo e baixa ingestão de cálcio (84,85).

Mulheres na pós-menopausa apresentam maior risco de osteoporose devido ao declínio do estrogênio, o qual contribui para seu desenvolvimento através de um aumento de citocinas próinflamatórias e próosteoclásticas como interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TGF- α), que estimulam a reabsorção óssea (86). A perda óssea é mais acentuada nos primeiros cinco anos de pós-menopausa (87).

4.2.1 Instrumentos de avaliação dos sintomas climatéricos

A sintomatologia climatérica, primariamente decorrente do hipoestrogenismo, varia em frequência e intensidade com repercussões físicas, funcionais e psicossociais.

Dentre os instrumentos mais utilizados, se citam o Índice Modificado de Kupper que consiste em 13 itens (suor/fogacho, palpitação, vertigem, dor de cabeça, parestesia, formigamento, artralgia, mialgia, fadiga, nervosismo, melancolia, infecções urinárias e queixas sexuais. A severidade varia de 0 a 3 e apresenta os pesos da escala original (sintomas vasomotores (x4), parestesia (x2), disfunções do sono (x2), irritabilidade (x2), depressão (x1), vertigem (x1), fadiga (x1), artralgia/mialgia (x1), cefaléia (x1) e palpitação (x1)). O total do escore varia de 0 a 63, calculado pela soma de todos os itens, conforme o peso dos fatores. Escores com intervalos de 0 a 6, 7 a 15, 16 a 30 e acima de 30 indicam, respectivamente, grau de severidade, nenhum, leve, moderado e severo (88). A Escala de Avaliação da Menopausa (MRS), validada para a língua portuguesa, que engloba 11 questões referentes aos domínios somático, psicológico e urogenital e cuja pontuação varia de zero (ausência de sintoma) até quatro (maior severidade), sendo o escore total obtido por meio do somatório da pontuação de cada domínio, de forma que, quanto maior, mais severa a sintomatologia. A intensidade geral da sintomatologia climatérica é classificada em ausente ou ocasional (0-4 pontos), leve (5-8 pontos), moderada (9-15 pontos) ou severa (16 pontos) (89).

Para sintomas depressivos e de ansiedade, dentre os instrumentos mais utilizados, se destacam o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), que é composto por uma escala de auto-relato de 21 itens, cada um com quatro afirmativas,

subentendendo graus crescentes de intensidade de sintomas depressivos e escores variando de 0 a 3. Os sujeitos são classificados quanto à intensidade de sintomas depressivos em mínima (0-11), leve (12-19), moderada (20-35) e grave (36-63) (90). O Inventário Beck de Ansiedade (BAI) também é constituído por 21 itens, cuja razão de gravidade e frequência varia de 0 a 3 pontos, classificando-se em nível mínimo de ansiedade (0-10), nível leve (11-19), moderado (20-30) e grave (31-63) (91).

Para a qualidade do sono, as ferramentas mais frequentemente empregadas na prática clínica e em pesquisas são o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), traduzido, adaptado e validado no Brasil, sendo composto de sete componentes: a) qualidade subjetiva do sono, b) latência do sono, c) duração do sono, d) eficiência habitual do sono, e) disfunções do sono, f) uso de medicações e g) sonolência diurna e distúrbios durante o dia. A pontuação global do PSQI será determinada pela soma dos sete componentes, sendo cada um com uma pontuação entre zero e três pontos, com a pontuação máxima igual a 21. Escores acima de cinco pontos indicam qualidade ruim no padrão do sono (92) e, para investigação da sonolência diurna excessiva, se destaca a Escala de Sonolência de Epworth, já testada e validada para língua portuguesa. Essa escala é constituída por itens do dia-a-dia como chance de cochilar sentado, lendo ou assistindo à televisão, cujas pontuações são 0, o que corresponde a “não cochilaria nunca”, 1, que corresponde a “pequena chance de cochilar”, 2 que corresponde a “moderada chance de cochilar”, e 3, que corresponde a “grande chance de cochilar”. Resultados entre 0 e 10 pontos indicam ausência de sonolência; entre 10 e 16 pontos, sonolência leve; entre 16 e 20 pontos, sonolência moderada; e, entre 20 e 24 pontos, sonolência severa (93).

A atividade física (AF) pode ser mensurada através de monitoramento cardíaco, sensores de movimento, pedômetros e instrumentos como o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), que permite estimar o dispêndio energético semanal de atividades físicas relacionadas com o trabalho, transporte, tarefas domésticas e de lazer realizadas por, pelo menos, 10 minutos contínuos, com intensidades leve, moderada e vigorosa, durante uma semana normal/habitual. O indivíduo será categorizado em muito ativo, ativo, irregularmente ativo ou sedentário por meio da soma da frequência e da duração dos diferentes tipos de atividades (94).

5 CONCEITOS DE DOR

Historicamente, René Descartes foi o primeiro cientista e filósofo do Ocidente que elaborou um documento com o objetivo de entender dor. Seu manuscrito, intitulado *Tratado do Homem* (do inglês, *Treatise of Man*), publicado em sua versão francesa em 1664, descrevia via somatossensorial em seres humanos (95).

Na ilustração clássica de Louis La Forge, tem-se a retirada involuntária do pé diante de contato com um estímulo nocivo que indicava a presença de uma via específica da dor que transmitia a mensagem dolorosa para o centro da dor no cérebro, conforme Figura 6 (96).



Figura 6. Princípio da transmissão da dor por René Descartes

Posteriormente, seguiram-se as teorias da Especificidade da Dor, que sinalizavam que cada modalidade (toque e dor) era codificada por vias e por órgãos sensoriais especializados, da Intensidade que não distinguia vias para estímulos de altos e baixos limiares, padrão que postulava que órgãos sensoriais respondiam a

uma gama de intensidades de estímulos de diferentes modalidades e a do Portão ou do Controle da Dor de Melzack e Wall (1965), que indicava a presença de um mecanismo neural nos cornos dorsais da medula espinhal (CDME), que poderia controlar a passagem dos impulsos nervosos transmitidos desde as fibras periféricas até o Sistema Nervoso Central (SNC) através da medula espinhal (ME) (95).

Essa teoria postulava que as fibras de grosso ($A\beta$), médio ($A\delta$) e as de pequenos diâmetros (C), responsáveis, respectivamente, pelo tato / propriocepção e percepção da dor, projetavam-se para a substância gelatinosa (SG) ou lâmina II e para a primeira transmissão central de células que eram os aferentes primários. O efeito inibitório exercido pela SG sobre tais células aumentava com a atividade das fibras $A\beta$ e diminuía com as fibras $A\delta$ e C (Figura 7) (97).

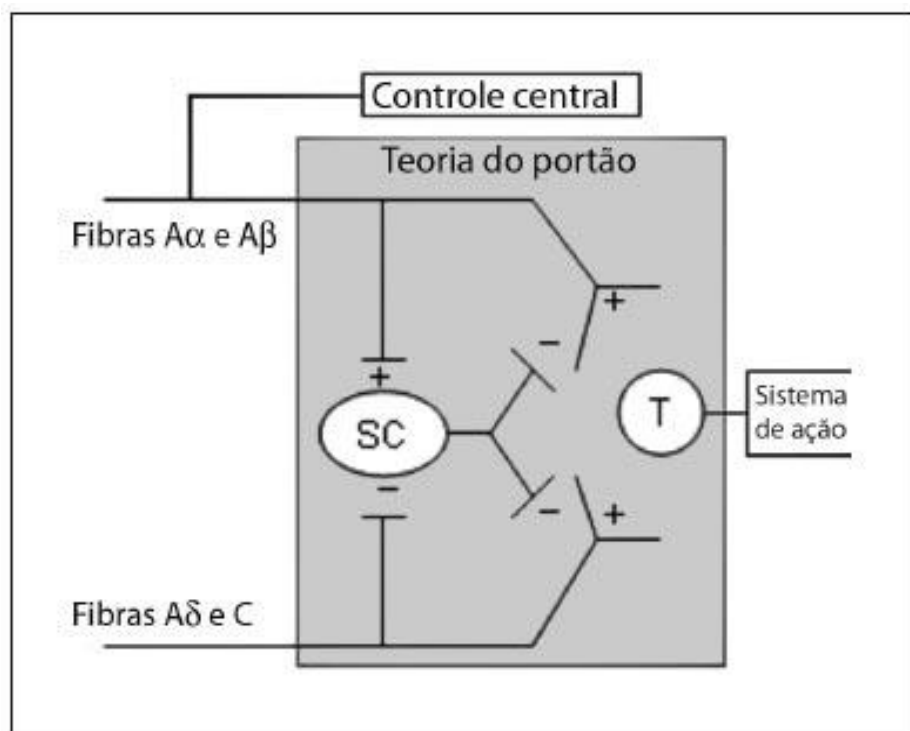


Figura 7. Esquema representativo da Teoria do Portão Modificada (97)

Em 1968, Melzack e Casey descreveram a dor como multidimensional com componentes sensório-discriminativos (intensidade, localização, qualidade e duração), afetivo-motivacionais (sensação de desagrado e subsequente reação de fuga) e cognitivo-avaliativos (apreciação, valores culturais, contexto e estado cognitivo) (98).

Em 1999, Melzack elaborou a Teoria da Neuromatriz da Dor, que envolvia uma rede neuronal com componentes somatossensoriais, límbicos e tálamo-corticais, sendo que essas regiões cerebrais estavam relacionadas a outros sistemas como o imune e o opióide (99). Em 2001, Melzack propôs que a neuromatriz é modificada por experiências sensoriais, que são os mecanismos primários que geram o padrão neural que produz dor – receptores sensoriais a estímulos (do inglês, *sensory inputs*) e padrões de saída (do inglês, *outputs*), que ativariam programas comportamentais, de percepção e de homeostasia (100) (Figura 8).

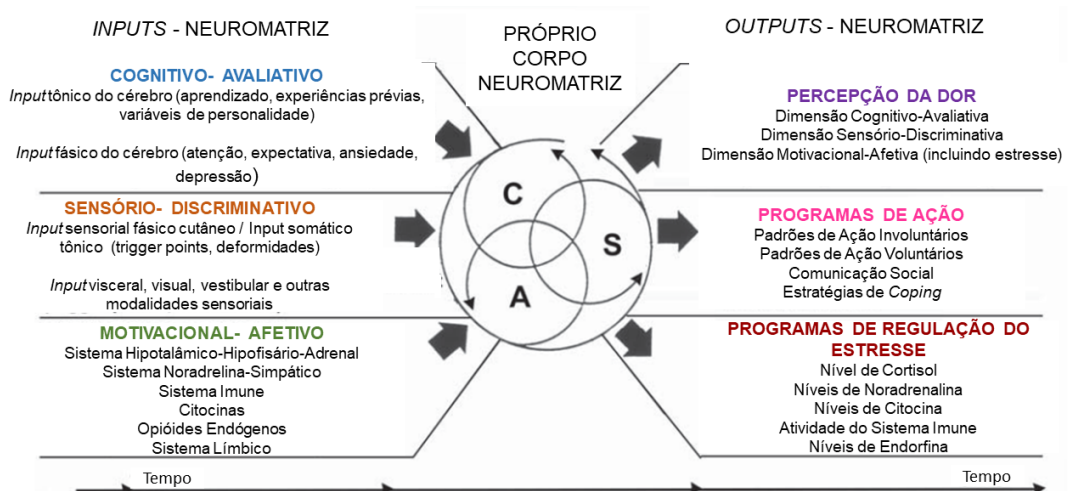


Figura 8. Fatores contribuintes da Neuromatriz (100)

Em 2005, o mesmo autor destacou que a dor crônica não atuava como um aviso de alerta para prevenir danos físicos, mas sim que seria, por si, uma doença

cujo resultado decorreria da falha de mecanismos neurais (neuromatriz) (101).

Associadamente, injúria ou doença produziriam sinais neurais que ativariam o SNC, que em adultos, seria o substrato de experiências prévias, culturais e pessoais. Tal processamento envolveria informação oriunda do *input* sensorial em que a dor seria resultado de um processo dinâmico que abrange sistemas ascendentes e descendentes (102).

Com base nas considerações de Melzack e Casey (1968), em 1979 a dor foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável secundária ao dano tecidual corrente ou potencial ou descrito em relação a tal dano” (103).

Considerando-se que a experiência da dor é multidimensional, em termos de modelos de avaliação, prevenção e tratamento da dor crônica, tem-se: a) o biomédico que contextualiza somente aspectos somáticos; b) o biopsicosocial que integra os componentes biológicos, psicológicos e sociais da dor e c) o biopsicosocial – estresse que envolve também agentes estressores que podem exacerbar a dor crônica como a genética e o descondicionamento físico-mental (25).

Outrossim, tais agentes associados aos componentes facilitariam a transição de dor aguda para crônica (104). Entre as variáveis psicossociais, os preditores mais reconhecidos são ansiedade e depressão (105,106). Entretanto, outros fatores preditivos, para condições musculoesqueléticas dolorosas (107), têm sido identificados como alta incapacidade funcional, elevada intensidade da dor, longa duração dos episódios de dor, episódios prévios de dor, restrição de movimento e estratégias mal adaptativas de *coping* (e.g., hipervigilância) (108,109) (Figura 9).

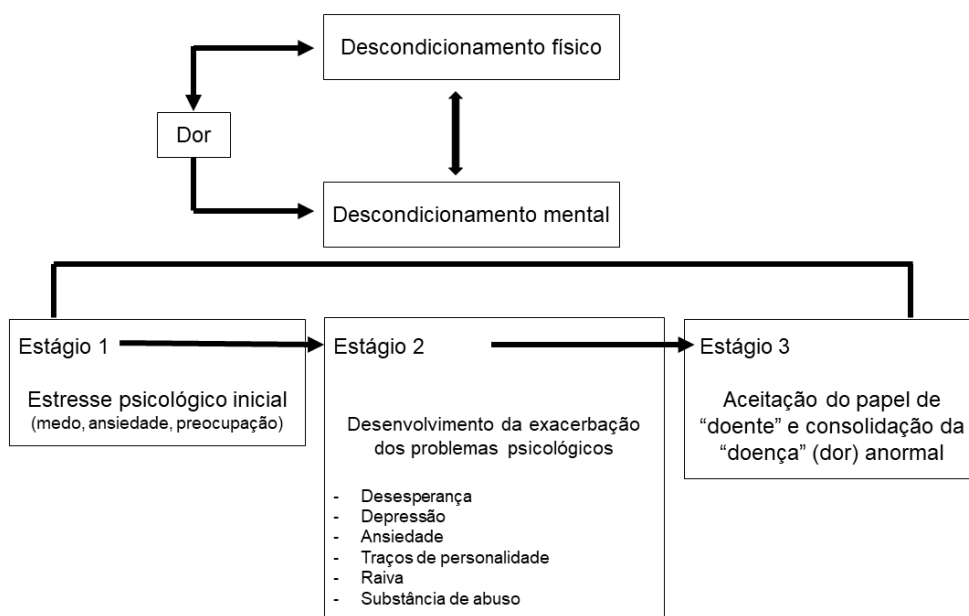


Figura 9. Transição da dor aguda para crônica (104)

5.1. Processamento fisiológico da dor

5.1.1 Nocicepção, antinocicepção e pró-nocicepção

A nocicepção é o mecanismo sensorial que permite aos animais sentirem e evitarem estímulos potencialmente danosos aos tecidos (110), sendo também conceituada como o processo neuronal envolvido na transdução e transmissão de um estímulo nocivo ao cérebro (111), em que o primeiro consiste na ativação dos nociceptores e o segundo no conjunto de vias sensitivas e mecanismos que permitem a condução do impulso nervoso para o SNC para o reconhecimento da dor (112).

Nociceptores são neurônios especializados que detectam e respondem a formas potencialmente prejudiciais de energia – calor/frio, mecânica e química – no ambiente (110), ilustrados pelas fibras mielínicas A delta (A δ) e não-mielínicas C que terminam seus prolongamentos no CDME (113). Ademais, estão distribuídas por todo o corpo, incluindo superfícies articulares, derme, periósteo, pleura parietal e pericárdio (114).

Anátomo-funcionalmente, o nociceptor apresenta corpo celular, axônio e terminal pré-sináptico, o que responde a estímulos mecânicos (tátil e pressão), térmico e químico, que, por sua vez, eliciam modificações neuroquímicas e funcionais, da periferia para a ME e por último, para o cérebro (114). As informações sensoriais recebidas pelos neurônios do corno dorsal de aferentes primários que inervam a pele e tecidos mais profundos do corpo são processadas por uma rede de circuitos que envolvem interneurônios inibitórios (relacionados à analgesia) e excitatórios (referentes à facilitação e à ativação) (115).

Assim, a nocicepção decorre do equilíbrio entre processos de facilitação (pró-nocicepção) e de inibição (antinocicepção) (21).

A pró-nocicepção ou mecanismo indutor facilitatório da dor inicia nos nociceptores, que são estruturas presentes nas terminações livres das fibras nervosas aferentes (neurônios de primeira ordem) (113), cuja classificação se relaciona à modalidade de estímulo externo, termorreceptores (temperatura), mecanorreceptores (pressão) e polimodais (mecânicos, térmicos e químicos) (111).

A partir da estimulação dos nociceptores cuja informação vai desencadear o processo de transdução, e por consequência, um potencial de ação de membrana da fibra nervosa, ocorre uma sequência iniciada nos neurônios de primeira ordem

situados no gânglio da raiz dorsal (DRG), neurônios de segunda ordem alocados no CDME, neurônios de terceira ordem presentes no tálamo e de quarta ordem, no córtex (116).

Os nervos periféricos são compostos de fibras aferentes mielínicas grossas ($A\alpha$ e $A\beta$), mielínicas de médio calibre ($A\delta$) e não-mielínicas de pequeno calibre (C), sendo que a condução de sinais nociceptivos é realizada pelas fibras de médio e pequeno diâmetros (113). Ainda, estudos anatômicos mostram que a maioria dos tipos de fibras cutâneas em mamíferos são nociceptivas ([~68% das fibras (12% A, 30% C polimodais, 20% C mecanotérmicas ou só calor e 5% C silentes)] (117).

A velocidade de transmissão está diretamente relacionada ao diâmetro dos axônios dos neurônios sensoriais e à presença ou não de mielina (118):

a) fibras A delta (δ), mielínicas, diâmetro médio de 1-5 μm , velocidade de condução de 5-40 m/s e função nociceptiva com modalidade termomecânica (quente e frio) (119). São subdivididas em tipo I, que responde a estímulos mecânicos e químicos, com limiares relativamente altos ao calor ($> 50^{\circ}\text{C}$) e breve latência, e tipo II, com limiar térmico mais baixo e limiar mecânico alto, cuja responsabilidade é a primeira dor aguda ao estímulo térmico (120);

b) fibras C, não-mielínicas, diâmetro de 0,02-1,5 μm , velocidade de condução de 0,5-2 m/s, função nociceptiva polimodal (mecânica, térmica e química) e silente (só respondem ao calor mediante sensibilização) (119) (Figura 10).

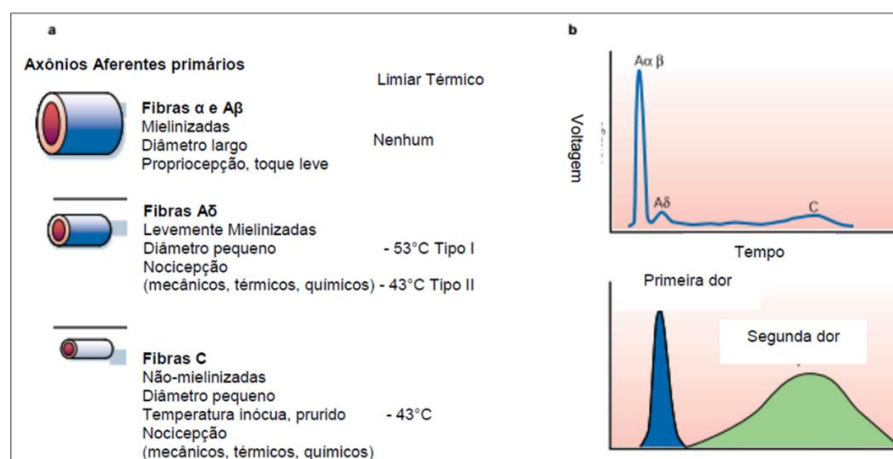


Figura 10. Características específicas dos nociceptores (128)

Toda a atividade neuronal aferente atinge as lâminas que são constituintes da massa cinzenta da ME e são o principal local de modulação da dor. Dividem-se em dez, sendo a 1^a responsiva principalmente a estímulos nocivos do tecido cutâneo e profundo e a 2^a parecendo desempenhar um papel importante no processamento e na modulação de estímulos (121).

As fibras A δ geram a primeira dor caracterizada, por ser rápida e pontual, cuja sensação é de uma picada (113), que permite ao indivíduo localizar a dor de forma precisa (119) e cujos potenciais de ação são conduzidos ao CDME por meio das lâminas I, V e X (122). As fibras C estão relacionadas à segunda dor, caracterizada como uma sensação de queimação, além de ser menos precisa, mais lenta e mais desagradável (113), cujos potenciais de ação são conduzidos ao CDME através das lâminas II e III (122).

As fibras C podem ser divididas em peptidérgicas, que sintetizam e liberam peptídeos como Substância P (SP), expressam o receptor tirosina quinase A (TrkA) de alta afinidade para o fator de crescimento nervoso (NGF), assim como canais que

conferem sensibilidade ao calor como o receptor vanilóide de potencial transitório (1-TRPV1) e a irritantes químicos como o receptor de potencial transitório A1 (TRPA1) (123). Localizam-se na lâmina I e na porção externa da lâmina II superficial (124).

As não-peptidérgicas expressam receptores como fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial (GDNF) (125) e estão situadas na porção mais interna da lâmina II profunda (126) (Figura 11). O TRPV1 é expresso na maioria dos nociceptores termossensíveis, indicando que é um transdutor endógeno do estímulo térmico doloroso (127).

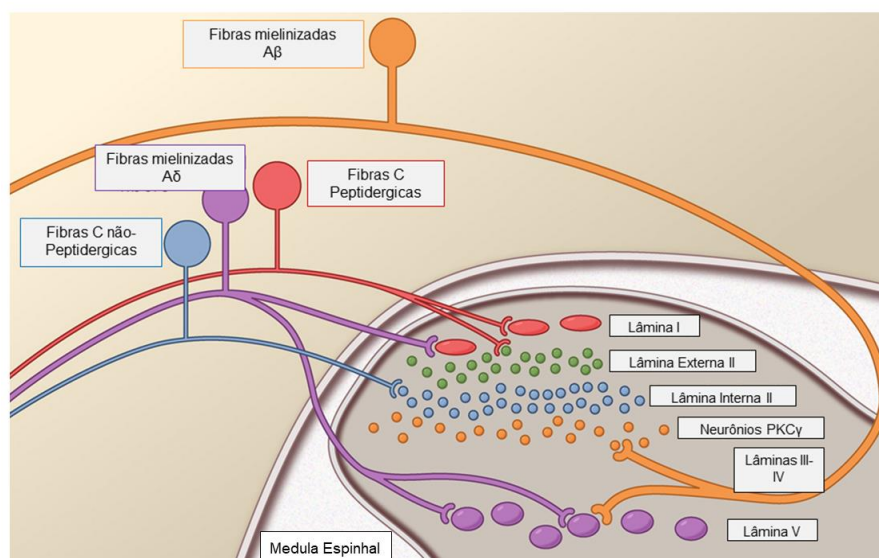


Figura 11. Fibras Aferentes Nociceptivas na ME (124)

Quando os nociceptores são ativados por estímulos supraliminares e potencialmente danosos, estimula-se a liberação de substâncias químicas, chamadas de algioênicas, advindas de tecidos lesados, macrófagos, terminações nervosas e células endoteliais como acetilcolina, bradicinina (BK), histamina, peptídeo gene relacionado à calcitonina (CGRP), leucotrienos, SP, fator de ativação plaquetário, radicais ácidos, íons potássio (K^+), prostaglandinas (PG), tromboxana,

interleucinas (IL1 e 6), 5-hidroxitriptamina (5-HT), TNF α , NGF e monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) (128).

Mediante interação de substâncias algigênicas que promovem vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular e resposta humoral e celular (inflamatória) ocorre uma sensibilização dos nociceptores, o que reduz o limiar de excitabilidade e resulta na hiperalgesia primária que ocorre no sítio da lesão ou injúria (128). Já a hiperalgesia secundária se desenvolve na área adjacente à lesão ou remota ao seu local, dependente de alterações no processamento de informação sensorial no SNC (129).

A partir da informação nociceptiva advinda das fibras A δ e C que se inserem no CDME, estimulam-se neurônios de segunda ordem localizados nas lâminas I, II, V e VI, tendo como principais neurotransmissores SP e glutamato. As lâminas II e V estão envolvidas na localização da dor (111).

Existem duas classes de neurônios nociceptivos de segunda ordem no corno dorsal que são os:

a) específicos (NS), que respondem de forma seletiva a estímulo nocivo de alto limiar proveniente das fibras A δ e C (118), sendo encontrados nas lâminas I e II (130).

b) *Wide Dynamics Range* (WDR) que respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos advindos das fibras nociceptivas e não dolorosos oriundos das fibras A β (131). Estão presentes nas lâminas III e VI e possuem três características funcionais: (a) responsividade a baixos e altos limiares que desencadeiam excitação, (b) estimulação via ativação de aferentes viscerais e somáticos, o que caracteriza o

fenômeno de dor referida, e (c) estimulação repetida de baixa frequência ($> \approx 0,33$ Hz) de fibras C, que produz um aumento progressivo na descarga do potencial de ação (fenômeno de *wind up*) (132).

Outrossim, mudanças no campo receptor dos neurônios WDR e na permeabilidade da membrana ao intercâmbio iônico sugerem que tais células apresentam um papel importante na cronificação da dor (133). Ao se relacionar a dor e as sensações atribuídas a distintas temperaturas, os neurônios responsáveis por essas funções estão localizados no DRG e suas terminações nervosas estão alocadas na pele. As fibras A δ e C mediam essas sensações nos neurônios de segunda ordem (lâmina I) ipsilateralmente à localização das sensações. Os axônios cruzam o meio e ascendem contralateralmente para o trato anterolateral (espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico). Após o trajeto das projeções ascendentes será distinto, de acordo com o tipo de neurônios da lâmina I. Por exemplo, neurônios NS ascendem para o mesencéfalo lateral, já os neurônios termorreceptivos vão para o mesencéfalo medial, e somente esses se dirigem para o núcleo ventroposterior medial do tálamo (134).

Funcionalmente, a sinapse nociceptiva do CDME apresenta dois mecanismos distintos:

a) Quando uma descarga de curta duração ou baixa frequência atinge o terminal pré-sináptico, somente o glutamato é liberado (135). O glutamato, que está envolvido na maioria das sinapses excitatórias do SNC (137), sem a SP, abre os canais para o receptor do ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e cainato, gerando uma despolarização do neurônio pós-sináptico em decorrência da afluência do íon sódio (Na^+) para o interior da célula. Posteriormente

ao estímulo, o neurônio retorna ao seu estado prévio de excitação. Durante a ativação normal, canais N-Metil-D-Aspartato (NMDA) permanecem bloqueados por íons magnésio (Mg^{2+}) (135).

A maioria das sinapses AMPA se encontra silente, podendo se tornar ativas mediante estímulo nocivo, o que resultará na formação de novas conexões do neurônio com a periferia, o que indica um mecanismo de SC e de dor difusa (138).

b) Mediante um estímulo prolongado ou de alta frequência, ocorre liberação de glutamato e SP que se ligam ao receptor metabotrópico proteína-G, ao trifosfato de guanosina (GTP) acoplada à neurocinina 1 (NK1), que desencadeia a despolarização de longa duração dos neurônios do CDME. O acúmulo intracelular de íons Na^+ despolariza a membrana influenciando no influxo de cálcio (Ca^{2+}) para o meio interno da célula e deslocamento do Mg^{2+} com abertura dos canais de NMDA. Se continuar o estímulo, haverá sensibilização dos neurônios pós-sinápticos (135).

Para o processamento da dor (referida como matriz), tem-se, principalmente, córtex somatossensorial primário (SI), córtex somatossensorial secundário (SII), ínsula, ACC, CPF e tálamo (139). Também se considera a divisão dos circuitos da dor em medial e lateral, conforme a projeção das regiões talâmicas para corticais (140):

a) o lateral compreende os córtex somatossensoriais e o núcleo talâmico lateral em que há o processamento de aspectos sensório-discriminativos da dor como localização, intensidade e duração (141). O SII parece ter um papel no reconhecimento, aprendizado e memória de eventos dolorosos (142). O córtex insular também recebe *inputs* nociceptivos, podendo estar envolvido em reações autonômicas ao estímulo doloroso, aspectos afetivos de memória e aprendizado da

dor (142) e nos processos de pró-nociceção e anti-nociceção por suas conexões com CPF, ACC, amígdala e SII (143);

b) o medial apresenta projeções tálamo-corticais polissinápticas, incluindo núcleo talâmico medial, ACC e CPF, bem como estruturas associadas ao medo como a amígdala (141) (Figura 12).

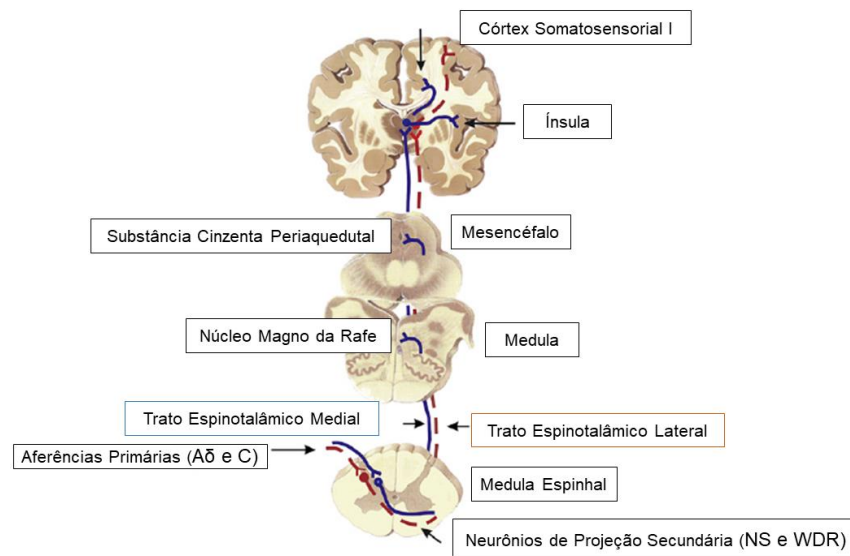


Figura 12. Vias nociceptivas da periferia ao cérebro (133)

A informação nociceptiva transmite-se para SI, SII e ínsula posterior que se relacionam a aspectos sensório-discriminativos da dor (139) e das vias espinhais para estruturas límbicas e o núcleo talâmico medial que fornecem *inputs* para regiões cerebrais voltadas às emoções como o ACC, a ínsula, a amígdala e o CPF que abrangem aspectos afetivo-motivacionais da dor (140) (Figura 13).

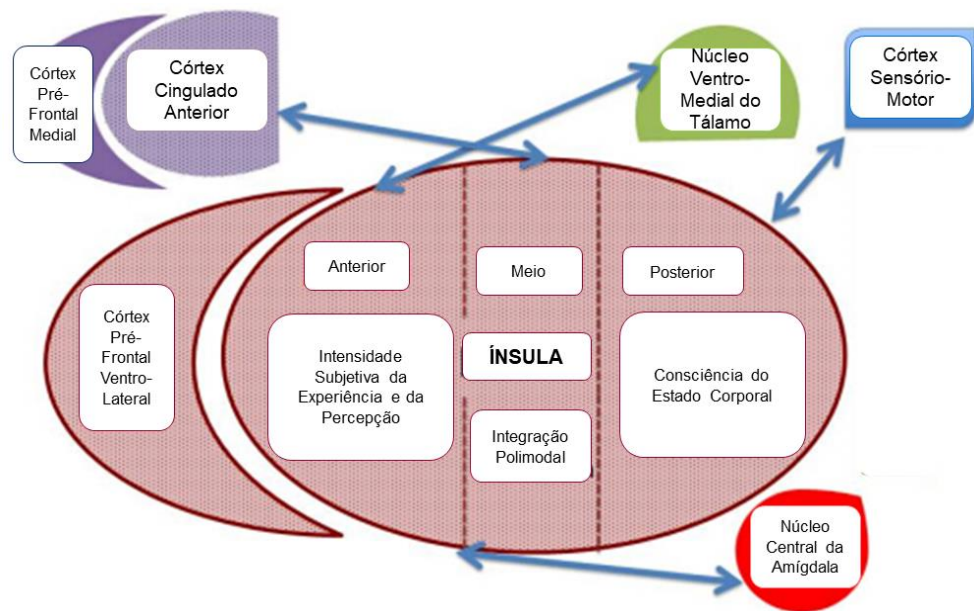


Figura 13. Representação da ínsula com estruturas neurais (113)

Dessa forma, entende-se que a neuromatriz da dor está organizada em matrizes sequencialmente ativadas que se integram no CPF, de forma paralela, em que a matriz primária fornece a localização do estímulo da dor, a secundária propicia atenção (ou não) sobre a dor e a terceira matriz integra os sinais advindos das anteriores gerando uma resposta comportamental (144) (Figura 14).

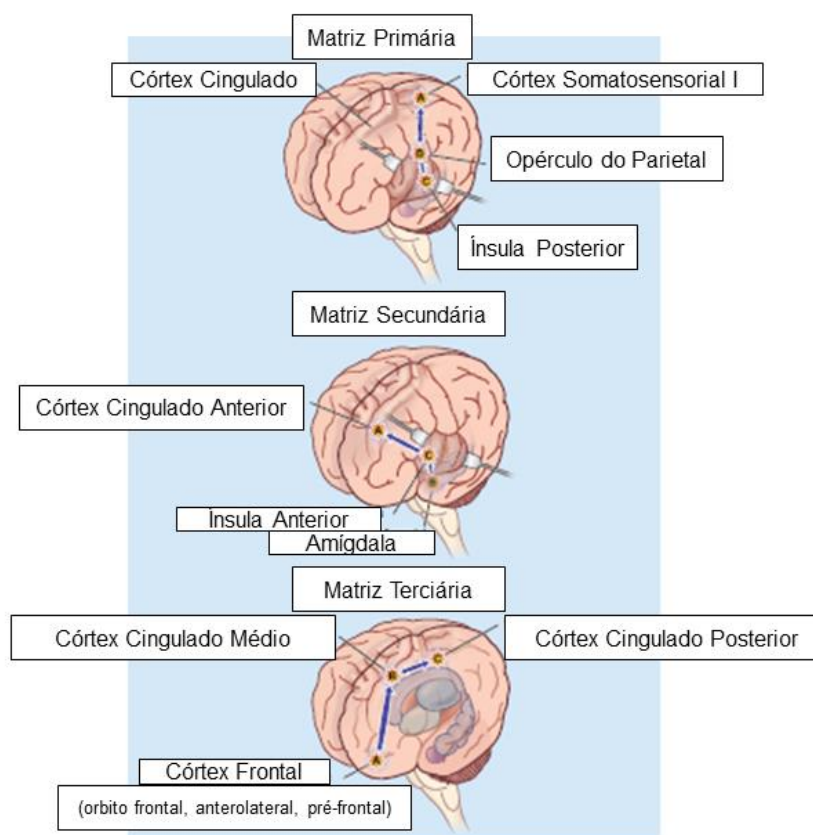


Figura 14. Matriz cortical da dor (144)

Concomitante ao processo de transmissão ascendente da dor, vias modulatórias descendentes enviam sinais facilitatórios e inibitórios a partir do cérebro para a ME e a periferia, aumentando ou inibindo tais sinais nociceptivos (145).

As vias descendentes são áreas do SNC interligadas com fibras que partem de sistemas corticais e diencefálicos em direção à substância cinzenta periaquedutal (PAG), que é a primeira região cerebral que ativa o sistema inibitório endógeno da dor (146) mediante o envolvimento dos neurotransmissores noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) (111).

Após, se direcionam para áreas do bulbo rostroventral, especificamente, o núcleo magno da rafe (NMR) e os núcleos adjacentes, que encaminham fibras serotoninérgicas e noradrenérgicas, via funículo dorso-lateral, para o CDME e o bulbo (lâminas I, II e V), resultando em inibição dos neurônios nociceptivos, dos interneurônios e dos tratos ascendentes espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico. Estas estruturas exercem influências tanto excitatórias quanto inibitórias (147,148) (Figura 15).

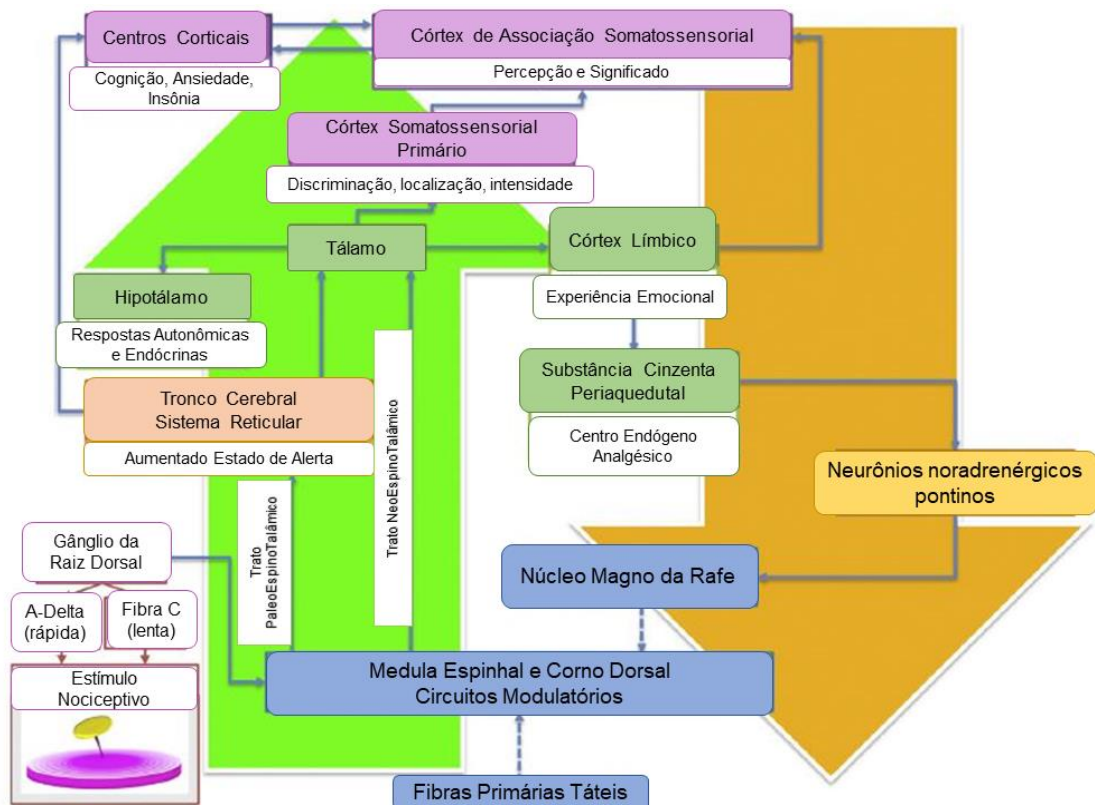


Figura 15. SMDD e suas interfaces (132)

Assim, em nível de ME, a passagem da informação de dor da periferia para áreas centrais é controlada por mecanismos que modulam os sinais nociceptivos: a) controle inibitório por centros superiores, b) atividade das fibras A β e c) modulação segmentar por uma variedade de sistemas endógenos opióides e canabióides,

aminoácidos inibitórios, por exemplo, ácido Gama-Aminobutírico (GABA), galanina e óxido nítrico (111).

A PAG é considerada como fonte de *inputs* nociceptivos de inibição mediados por opióides que se conecta ao núcleo parabraquial, além de receber informações de regiões corticais como ACC, que provavelmente se relaciona à inibição endógena *top down* ou descendente (149).

Os receptores opióides são críticos para a modulação do comportamento doloroso e antinocicepção (150) e no CDME, tais receptores estão expressos nas lâminas I e II, com a proporção de mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) de 70, 20 e 10%, respectivamente, e se localizam nas fibras aferentes pré-sinápticas e neurônios pós-sinápticos (151).

Também a PAG envia projeções para núcleos pontinos noradrenérgicos e para o bulbo rostral ventromedial (RVM) resultando em inibição em nível espinhal através da liberação de norepinefrina e serotonina (152).

A RVM também se comunica com o *Locus Ceruleus* (LC), que é o maior produtor de NA do SNC (153) e com o tálamo, sendo considerada o sítio final da modulação descendente dos *inputs* nociceptivos (149). Adicionalmente, a modulação da dor resulta de um equilíbrio dinâmico entre inibição e facilitação que é influenciada por fatores *bottom-up* (ascendente) como sistema imune e fatores químicos, assim como *top down* (descendente) como hipervigilância, catastrofização da dor, depressão e ansiedade (154) (Figura 16).

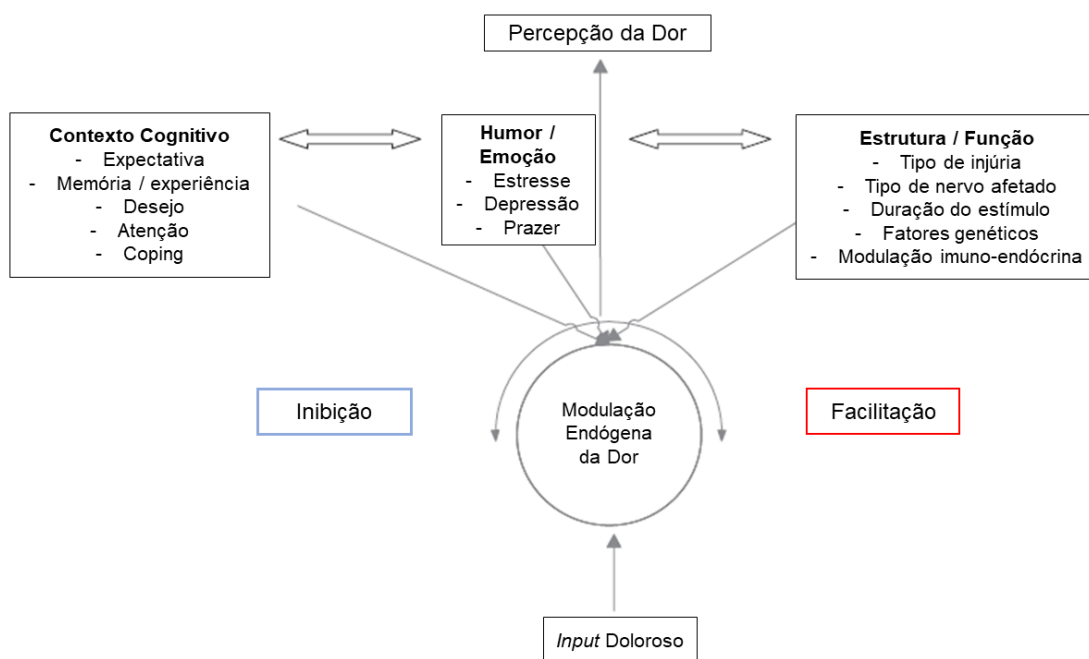


Figura 16. Fatores interferentes no equilíbrio entre inibição e facilitação da dor (154)

Ao se considerar os estímulos de dor, os receptores μ -opióides parecem estar envolvidos na percepção de dor térmica e química; os δ , em dor mecânica, neuropática e inflamatória e os k na dor visceral (155). Receptores μ demonstraram maior potência e medicamentos agonistas dos receptores k melhor analgesia no sexo feminino (116), o que indica que o sexo está associado à eficácia antinociceptiva de opióides, embora, os efeitos dos estrogênios na nocicepção sejam bimodais (pró e antinocicepção) (156).

Estudo em mulheres jovens avaliou a ativação dos receptores μ -opióides nas fases folicular, antes e após a administração de E_2 . Quando os níveis de E_2 estavam elevados, aumentou a disponibilidade regional dos receptores e maior ativação do sistema opióide endógeno durante a testagem da dor; durante níveis inferiores de E_2 , as respostas foram hiperálgicas, o que sugere que as variações nos níveis de estrogênio se correlacionaram com aspectos sensitivos e afetivos da dor (157).

Pesquisa com mulheres com ciclos menstruais regulares demonstrou que durante a testagem sustentada da dor, com baixos níveis de E₂ e de P, houve menor capacidade de ativar o sistema opióide e maiores escores de dor. Assim, as concentrações de receptores μ -opióides são influenciadas pela idade, estado menopausal (pré e pós-menopausa) e níveis circulantes de E₂ (158).

Também a percepção da dor estaria relacionada à maior ativação de áreas associadas a aspectos afetivos do processamento da dor como ínsula contralateral, CPF e tálamo, no sexo feminino, o que promoveria sua maior percepção (159).

Os hormônios sexuais esteróides atuam em receptores específicos de membranas ao longo do eixo HPA cuja exposição inicia na vida intra-uterina, repercutindo no cérebro, na ME, no sistema imune e em articulações (160), sendo que o ciclo menstrual, o estado menopausal e a gestação afetam o eixo e as funções autonômicas, já que mulheres entre a puberdade e a menopausa usualmente apresentam menores respostas frente a agentes estressores psicológicos em comparação a homens da mesma idade (161). Por sua vez, a fase lútea está associada a maiores respostas do eixo HPA quando os níveis de cortisol livre pós-estresse são parecidos com os dos homens (162).

5.2 Medidas de avaliação da dor

A investigação da dor em humanos, considerando-se a sua multidimensionalidade, usualmente apresenta como substrato a psicofísica, campo da psicologia experimental, que engloba as relações entre as propriedades dos estímulos e as respostas comportamentais ou percepções sensoriais (163).

Distintamente, a dor experimental não gera envolvimento psicológico significativo para o sujeito saudável, já a dor clínica usualmente tem maior tempo de duração, maior severidade e apresenta um sofrimento real (163), especialmente, diante de condições crônicas primárias sem etiologia definida como na dor crônica.

Nessa linha de raciocínio, a avaliação experimental da dor deve propiciar controle do estímulo doloroso (tipo, localização, intensidade, frequência e duração), seleção de indivíduos e estabelecimentos dos desfechos, considerando-se os aspectos multidimensionais do processamento da dor (Figura 17) (164).

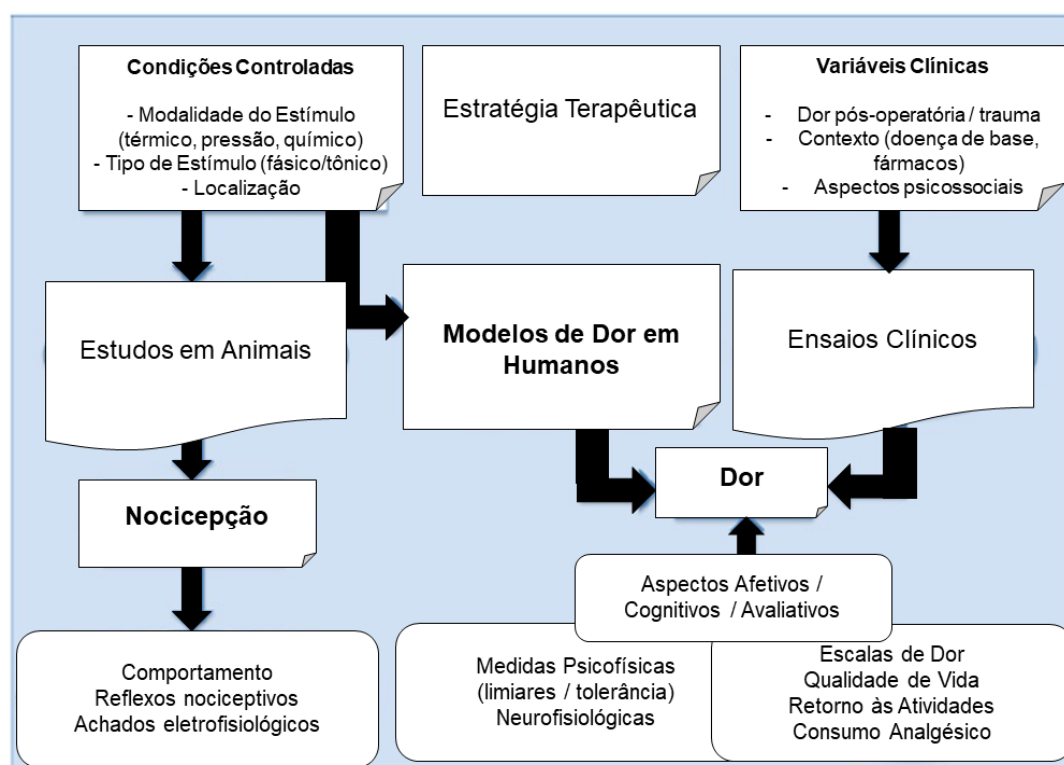


Figura 17. Diagrama de estudos sobre dor (20,21)

Além disso, convém estudar a dor em humanos por meio de distintos estímulos, adequando-se aos objetivos do estudo e desfechos (164), com medidas unidimensionais da intensidade da dor, como a Escala Numérica da Dor (END),

usualmente de 0 a 10, em que 0 representa “nenhuma dor” e 10 “a pior dor imaginável”, ou a Escala Visual Analógica (EVA) para dor, que envolve uma linha com as extremidades numeradas de 0-10; uma extremidade da linha é marcada “nenhuma dor” e na outra “pior dor imaginável” (165).

Outro instrumento, de caráter multidimensional, que pode ser empregado é o Inventário Breve de Dor (BPI), que utiliza uma escala de 0-10 para graduar os itens intensidade, interferência da dor na habilidade para caminhar, atividades diárias do paciente, no trabalho, atividades sociais, humor e sono. Solicita-se ao sujeito que avalie a dor quanto à intensidade (maior, menor e média) nas últimas 24 horas (165). Há, também, por sua vez, o Questionário McGill de Dor (MPQ), que avalia vários aspectos da dor por meio de palavras (descritores) que o indivíduo escolhe para expressar a sua dor. Utilizam-se os descritores em quatro grupos, o sensorial-discriminativo, o afetivo-motivacional, o avaliativo-cognitivo e miscelânea. O índice numérico de descritores é o número de palavras escolhidas pelo sujeito para caracterizar a sua dor, sendo, no máximo, uma palavra de cada subgrupo com o valor máximo de 20. Já o índice de dor é calculado pela somatória dos valores de intensidade de cada descritor (0-5), tendo este o máximo de 78. Ademais, esse instrumento engloba um diagrama corporal para melhor localização da dor e avaliação da dor quanto a sua periodicidade e duração (166).

No contexto da investigação da dor crônica, um dos construtos psicológicos mais pertinentes é a catastrofização da dor, que é definida como um padrão de respostas cognitivo-emocionais negativas para uma dor real ou antecipada que inclui elementos de amplificação ou magnificação, de ruminação e de desamparo, cujos conceitos são, respectivamente, aumento da intensidade da dor percebida,

constantemente pensamentos negativos e pensamento circular, e sentimento de desesperança (167). Assim, a catastrofização da dor seria resultado de um conglomerado de respostas afetivo-cognitivas mal adaptadas, cujas interfaces envolveriam regiões cerebrais relacionadas à antecipação da dor (e.g., córtex frontal medial – MFC, cerebelo), atenção à dor (e.g., ACC dorsal, córtex pré-frontal dorsolateral – DLPFC), aspectos emocionais (e.g., amígdala) e controle motor (168), disfunção no eixo HPA (169) e alterações nos processos supreespinhais endógenos inibitórios e facilitatórios da dor, respectivamente, *conditioned pain modulation* (CPM) e somação temporal (TS) (170).

Baseado nessas considerações de que a catastrofização da dor pode atuar como mecanismo potencial para a cronificação e maiores escores de dor, emprega-se a Escala de Catastrofização da Dor, já validada no Brasil (BP-PCS), sendo constituída por 13 itens alocados em desesperança, magnificação e ruminação, em que o sujeito relata qualquer pensamento ou sentimento quando acometido por dor, independente se estiver com dor no momento da avaliação. A pontuação varia de 0 a 52 pontos, classificando-se em mínimo, leve, moderado, intenso e muito intenso (171).

Similarmente, o impacto da dor crônica na funcionalidade do indivíduo frente às atividades diárias, laborais e de lazer pode ser investigado por meio de escalas como Perfil Brasileiro de Dor Crônica: rastreamento (B-PCP:S) composto das escalas de severidade (4 itens, possível escore de 0 a 32), de interferência (6 itens, possível escore de 0 a 36) e de carga emocional (5 itens, possível escore de 0 a 25), em que quanto maiores os escores mais severa a incapacidade ou os déficits funcionais de trabalho, domicílio, em situações sociais e de carga emocional (172).

Ademais, a osteoartrite (OA) que se apresenta como a forma mais comum de doença articular e tem elevada prevalência em mulheres de meia-idade, pode ser investigada no que concerne à funcionalidade com o questionário de Lequesne que é composto de 11 questões sobre dor, desconforto e função sobre atividades da vida diária. As pontuações variam de 0 a 24, respectivamente, de sem acometimento a extremamente grave (68,70,73).

5.2.1 Quantitative Sensory Test (QST)

O Teste de Quantificação Sensitiva (QST) determina os limiares de percepção sensitiva frente a um estímulo térmico de intensidade controlada (173), em que se assume que as sensações ao frio e ao calor são mediadas por fibras A δ e as percepções de dor ao frio e ao quente envolvem as fibras C (164), podendo ser realizado na pele, nos músculos e nas vísceras (174).

Dentre os estímulos térmicos que podem ser avaliados com o QST estão os limiares perceptivos ao frio (CTT) e ao calor (HTT) e limiar de dor ao quente (HPT), que age através de dois métodos: a) limites em que o indivíduo é orientado a sinalizar o momento em que percebe a elevação de temperatura (resposta-dependente) e b) níveis em que o estímulo de intensidade definido é apresentado ao sujeito e ele indicará se a resposta pré-determinada foi alcançada (175).

Também se pode investigar, via QST, a tolerância à dor que corresponde à máxima intensidade de estímulo que desencadeia uma dor que o indivíduo está disposto a aceitar (176), cujo substrato parece envolver aspectos sensoriais, afetivos, cognitivos e psicossociais (177).

Além disso, o QST gera uma diferença de temperatura que se transmite ao termo probe - termodo que fica em contato com a pele do indivíduo (173) com a temperatura máxima de 52°C para prevenção de danos tegumentares (Figura 18) (21).

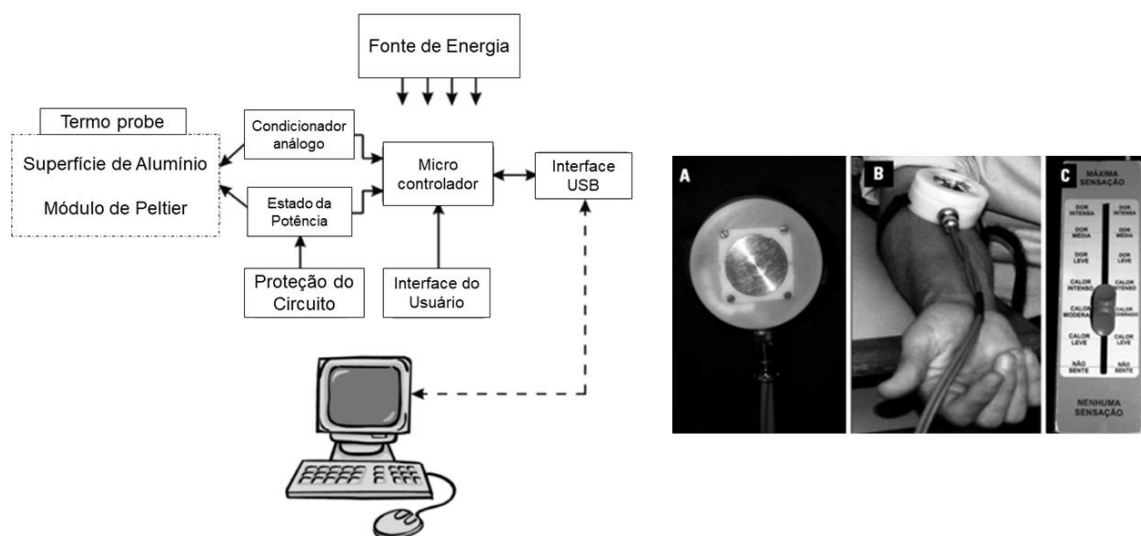


Figura 18. Esquema do QST (173)

Para a realização do QST – Estático podem ser determinados os limiares (e.g., detecção de dor ou tolerância) ou a magnitude da dor (174), os quais fornecem um panorama sobre o estado basal do sistema nociceptivo ((e.g., normal, hipersensível (e.g., hiperalgesia, alodinia) ou hiposensível (e.g., dormência, parestesia)) (178).

O QST – Dinâmico pode incluir TS e testes de controle descendente (e.g., DNIC) que objetivam avaliar mecanismos de processamento da dor (174).

As respostas são dependentes da percepção, ansiedade, atenção, cooperação e motivação (179), temperatura, barulho no local de avaliação (180), dimensões do termodo, condutância da pele, pressão de aplicação do termodo pelo examinador sobre a pele do indivíduo (181) e da variabilidade interindividual na dor clínica e nas respostas ao QST (182). Contudo, com treinamento e a utilização de um protocolo padronizado, pode-se garantir confiabilidade (183).

5.2.2 Limiares de Dor

Tradicionalmente, limiar de dor corresponde à mínima energia necessária para um estímulo ser percebido como doloroso, sendo acrescentados a esse conceito a ideia de que esse se relaciona à experiência do indivíduo e que a intensidade do estímulo é um evento externo e mensurável (176).

O calor e o frio podem provocar distintas manifestações sensoriais que são estímulos térmicos progressivos e estímulos térmicos dolorosos, que ativam as fibras nociceptivas (184).

Estímulos mecânicos podem ser empregados para avaliação da sensibilidade à dor (185), em que o limiar de dor à pressão (PPT) é definido como o momento em que a pressão aumenta ao ponto de gerar a primeira sensação de dor (186), cuja mensuração pode ocorrer por meio de um algômetro (187) ou com palpação digital (188).

Ao se investigar a relação entre sensibilidade à dor e hormônios sexuais femininos, a metanálise apontou que maiores limiares e tolerância são identificados durante a fase folicular comparativamente à lútea (189) e, aparentemente, quando os níveis hormonais estão elevados (durante a fase lútea), há maior sensação de dor (190).

Entretanto, os achados não são conclusivos, possivelmente devido ao tipo de estímulo, ao sítio anatômico, à profundidade do tecido avaliado, aos critérios de definição das fases cíclicas que podem envolver autorrelato, ultrassonografia e coleta sanguínea (191,192), à medida do desfecho (limiar versus tolerância) (193) e ao número de ciclos menstruais ou de mensurações realizadas em um ciclo (190).

Cada estímulo pode gerar diferentes respostas fisiológicas, que são influenciadas pelos hormônios como mecanismos periféricos (e.g., estímulo elétrico), mecanismos endógenos regulatórios da dor (e.g., dor isquêmica) e ativação do eixo HPA (dor isquêmica e ao frio) (188). Também, maior sensibilidade à dor por pressão tem sido consistentemente observada no sexo feminino em comparação ao masculino (194). Adicionalmente, o envelhecimento parece diminuir a sensibilidade a estímulos de baixa intensidade e apresentar um fraco efeito sobre a tolerância à dor (195).

Outrossim, ao se investigar os efeitos do uso de anticoncepcionais orais (ACO) sobre a sensibilidade à dor em mulheres hípidas, estudos não encontraram diferenças entre usuárias ou não de contraceptivos (196-199), independentemente do tipo de estímulo (e.g., calor, frio, glutamato); entretanto, tais estudos não mencionaram qual o tipo de ACO (contínuo, cíclico) (194).

Pesquisas que investigaram o PPT encontraram resultados discrepantes: a) em 10 mulheres com ciclos regulares (média de idade de 26 anos) e 10 mulheres em uso ACO (média de idade de 29 anos), ambos os grupos sem dor, avaliaram-se os músculos masseter e temporal ao longo de dez ciclos nas fases folicular, lútea e perimenstrual. Os limiares em ambos os músculos não diferiram ao longo dos ciclos, porém esses foram menores na fase perimenstrual (200); b) em 11 mulheres com média de idade 23,2 anos, com ciclos regulares e sem queixas de dor orofacial, ao longo de dois ciclos menstruais (fases menstrual, folicular e lútea), avaliou-se o PPT no músculo temporal cujo resultado apontou maior média desse limiar na fase lútea comparada à menstrual ($p < 0,05$) (201); c) em 22 mulheres, média de idade de 27,4 ($\pm 5,3$) anos, uso de ACO e em 17 mulheres com média de idade de 32,5 ($\pm 7,8$), sem ACO, ambos os grupos com dor osteomuscular na cintura escapular não

apresentaram mudanças significativas na sensibilidade à dor ao longo do ciclo menstrual (202).

Similarmente, estudos que avaliaram limiares térmicos encontraram achados conflitantes: a) comparando-se 49 mulheres com média de idade de 28 ($\pm 0,85$) anos, ciclos regulares, sem uso de ACO, com 48 homens com média de idade de 27,3 ($\pm 0,86$) anos, as mulheres tiveram significativamente maior sensibilidade na dor ao frio (menor limiar e tolerância), dor ao calor e dor isquêmica em comparação aos homens; também não houve interações significativas entre o sexo e as fases do ciclo menstrual (fases folicular inicial, folicular tardia e lútea) (203); b) em 29 mulheres, com média de idade de 23,1 ($\pm 2,8$) anos, ciclos regulares e sem uso de ACO, não houve diferenças significativas entre os limiares álgicos ao frio nas fases folicular e lútea, assim como em relação à tolerância à dor (204); c) em 19 mulheres, com média de idade de 31,7 ($\pm 7,5$) anos, ciclos regulares e sem uso de ACO, observou-se uma diminuição significativa do limiar álgico ao frio na mama entre as fases foliculares e a lútea, porém sem diferenças no limiar álgico ao calor durante o ciclo menstrual (fases folicular inicial, folicular tardia e lútea) (205); d) em 16 mulheres com média de idade de 27 (± 5) anos, ciclos regulares e sem uso de ACO, notou-se que o limiar de dor ao frio se reduziu durante a fase lútea comparada à folicular tardia, sendo que houve correlação positiva entre a concentração de progesterona e a diminuição dos limiares de dor (206).

Assim, tendo-se o sexo como parâmetro biológico não-modificável e que os achados na literatura acerca das repercussões do ciclo menstrual sobre limiares não são conclusivos, pode-se tecer algumas considerações:

(I) possível efeito teto dos hormônios gonadais, já que as flutuações hormonais cíclicas nas mulheres não seriam suficientemente capazes de interferir sobre os limiares dolorosos; (II) maior ativação de regiões cerebrais relacionadas ao componente afetivo-motivacional como ínsula (207); (III) maior potência de receptores μ -opióides em mulheres; (IV) fatores psicossociais mais frequentes em mulheres como catastrofização da dor, depressão, ansiedade e (V) o estrogênio pode contribuir para a analgesia ou hiperalgesia por modular a neurotransmissão endógena dos opióides (208).

Dessa forma, para a acurada classificação dor crônica a avaliação deve integrar múltiplos domínios, incluindo qualidades afetivas e sensoriais, dimensões temporais, localização e distribuição da dor no corpo (209) (Figura 19).

Tipo de Estímulo	Modelo	Mecanismo	Avaliação das Respostas
Mecânico	Toque	Fibras A β	Percepção normal ou abolida
	Picada	Fibras A δ	Percepção normal, diminuída ou abolida
	Algometria de pressão	Fibras A δ , C	Limiar, tolerância
Térmico	Calor (Termodo Peltier)	Fibras C	Limiar
	Dor (Termodo Peltier)	Fibras A δ I e II (aquecimento rápido) e C (aquecimento lento)	Limiar, tolerância, EAV
	Frio	Fibras A δ , C	Percepção normal, diminuída ou abolida
	Água gelada	Ativação do sistema inibitório difuso	Tempo de tolerância, EAV

Figura 19. Modelos mecânicos e térmicos - vias de ativação (20,21)

6 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO SMDD (*CPM-task*)

Circuitos endógenos de modulação da dor apresentam a capacidade de amplificar ou atenuar a magnitude percebida de um estímulo aferente nocivo, sendo que, tais mecanismos centrais são coletivamente denominados de analgesia endógena (210).

Experimentalmente, dois testes dinâmicos têm sido utilizados para ativar e medir os mecanismos de processamento da dor: (I) somação temporal, representando o processo modulatório excitatório, usualmente apresentado pela mensuração da mudanças na percepção da dor ao longo de uma série de estímulos nocivos similares; (II) DNIC que indica a modulação inibitória, usualmente por meio do paradigma “dor inibe dor” ou “contra-irritação”, em que a intensidade de um estímulo doloroso é reduzida por um segundo estímulo doloroso (211).

A base fisiológica do DNIC envolve o controle supraespinal descendente da atividade nociceptiva do CDME (212,213), no qual a atividade de neurônios WDR que sinalizam dor no CDME e no núcleo trigeminal é atenuada em resposta a um estímulo nocivo aplicado em uma área afastada do corpo (214,215). Esses controles endógenos *top down* agem em todas as atividades dos neurônios WDR, nocivas ou inócuas, e podem ser ativados por estímulos de modalidades químicas, térmicas, mecânicas e somáticas (216).

Funcionalmente, tem-se um estímulo teste (ET), chamado de fásico, e um estímulo condicionante (EC), denominado tônico, que será usado como indutor de mudanças na percepção da dor (217) com ativação das fibras nociceptivas A δ e/ou C (218).

Para seres humanos, o fenômeno pelo qual o EC afeta o ET recebeu a denominação *CPM*, em contrapartida ao DNIC (para animais) (211), dado o envolvimento de correlatos comportamentais (210). Podem ser utilizados, conforme a figura abaixo, os estímulos: a) END; b) Eletroencefalograma; ET com c) com termodo; d) pressão mecânica aplicada com filamentos de Frey; e) detecção do limiar elétrico à dor; f) reflexo de retirada; EC, g) contato térmico-calor; h) teste de pressão ao frio; i) banheira de água quente (Figura 19).

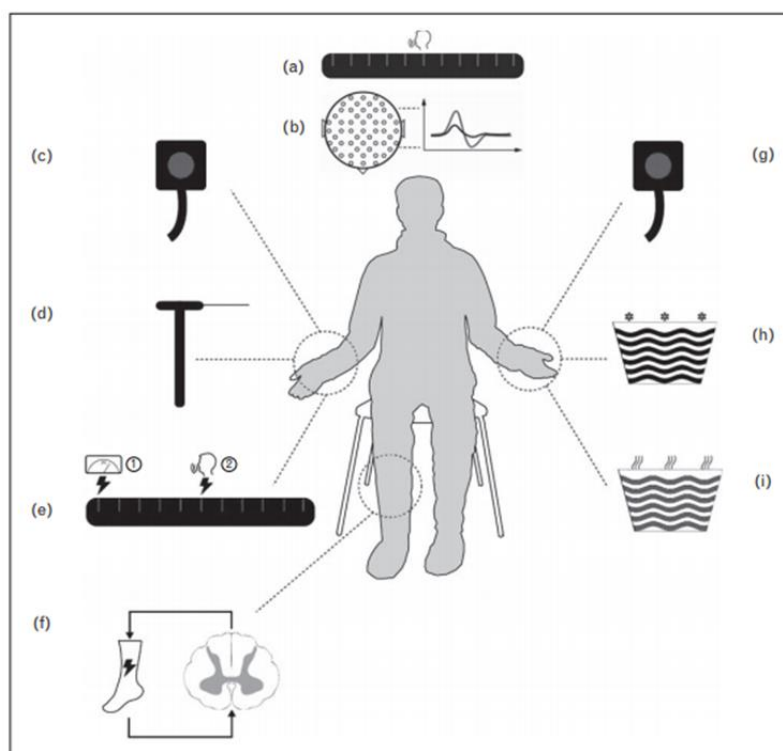


Figura 19. Esquema ilustrativo da *CPM* (210)

A *CPM* é mediada pelo sistema opióide descendente (219), por vias serotoninérgicas e noradrenérgicas (220) e apresenta como um dos seus pontos mais importantes as projeções descendentes do núcleo reticular dorsal (DRt) (116).

Em humanos, a *CPM* é estudada pela mensuração da dor percebida por um breve ET que pode ser aplicado, antes, durante ou após o EC em outra região do corpo, sendo que, quando há redução da intensidade da dor percebida no ET mediante o estímulo heterotópico (contralateral) doloroso condicionante, considera-se que houve ativação do sistema inibitório endógeno. Quanto maior a supressão da dor percebida no ET, mais eficiente será considerada a *CPM* (214,221).

A aplicação da *CPM* como uma medida psicofisiológica com relevância clínica permite caracterizar a capacidade do indivíduo de modular a dor e a suscetibilidade a desordens dolorosas (222). Em pessoas híginas, esse processo é ativado em resposta a um estímulo doloroso agudo que desencadeia uma redução difusa da sensibilidade dolorosa por meio de um aumento no limiar nociceptivo (223).

Também déficit na *CPM* estaria associado ao desenvolvimento e intensificação da dor crônica (207) devido a um desequilíbrio entre sistemas modulatórios descendentes facilitatórios e inibitórios (116), sendo preditor de dor crônica pós-operatória quando avaliada em indivíduos sem dor (pré-intervenção cirúrgica) (224).

Pessoas com dor idiopática podem apresentar um efeito da *CPM* menos eficiente e/ou somação temporal, o que sugere um perfil pró-nociceptivo em comparação a pessoas híginas, entretanto, consumo de medicamentos para dor pode gerar resistência à avaliação psicofísica da *CPM* (225) (Figura 20).

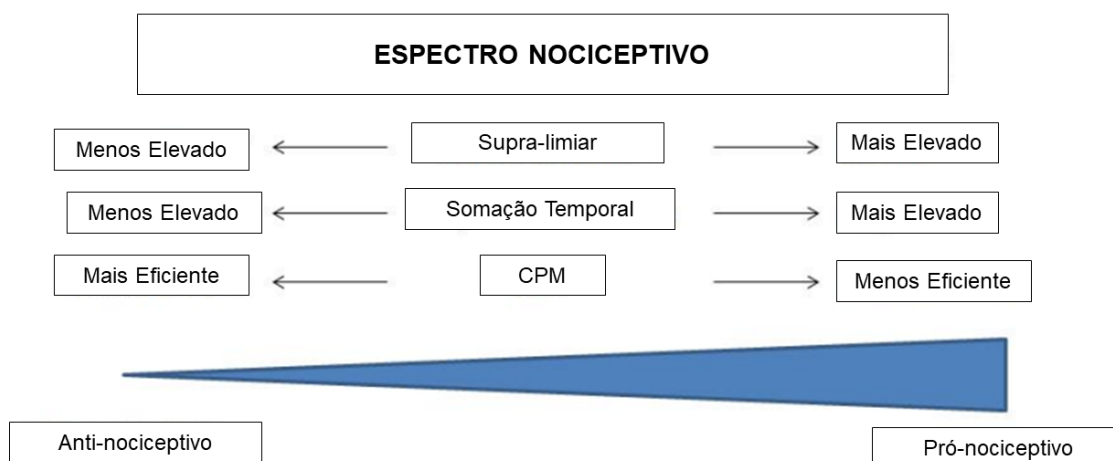


Figura 20. Expressão da testagem psicofísica e perfil de *CPM* (225)

Distintos modelos de *CPM* têm sido empregados com o objetivo de avaliar a capacidade analgésica endógena, refletindo-se como um fenômeno sistêmico (210), sendo que a água fria é o EC mais utilizado no lado contralateral (226). Também se utilizam injeções salinas isotônicas, dor ao calor (226) e estimulação elétrica (227). Entretanto, não existe uma padronização na investigação da *CPM*, o que pode dificultar a interpretação dos achados (228).

O Teste de Pressão ao Frio (CPT) é o EC mais utilizado para avaliação da capacidade inibitória endógena pela sua reprodutibilidade e validade (229) e sua resposta pode decorrer da modulação endógena da dor em detrimento do processamento *bottom-up* (por exemplo, somação espacial), analgesia barorreflexa ou de vascularização das artérias (230). O CPT consiste na imersão da mão em água fria, com uma variabilidade de temperatura na literatura de 0°C a 7°C, sendo essencial que haja circulação dessa água a fim de evitar acúmulo de calor ao redor da mão (231).

6.1 *CPM-task* e suas relações

A **catastrofização da dor** é o mais robusto preditor de desfechos relacionados ao sistema nociceptivo, além de comprometer os sistemas inibitórios endógenos como a *CPM*; dessa maneira, estudo avaliou se a *CPM* em 21 mulheres e 14 homens com média de idade de 19,7 ($\pm 1,9$) anos interpõe-se entre catastrofização da dor e sexo, o qual apontou que o efeito da catastrofização na intensidade da dor foi parcialmente mediado pela *CPM* somente nas mulheres (22).

A *CPM* pode repercutir **fatores psicológicos** conforme metanálise que apontou, via análise secundária: a) respostas à pressão foram correlacionadas à ansiedade; b) calor à depressão e c) elétrica com catastrofização da dor (232), devido à influência desses fatores sobre a variabilidade interpessoal na percepção da dor (194), além de haver uma similaridade entre neurotransmissores (5-HT e NA) envolvidos na *CPM* e entre ansiedade, depressão e catastrofização da dor (233-235).

O **envelhecimento** atua como fator interferente na *CPM* em indivíduos hígidos, já que estudo mostrou que os idosos com média de idade de 63,1 ($\pm 4,6$) anos tiveram maior facilitação do que inibição do estímulo térmico durante o CPT, enquanto os adultos com média de idade de 21,6 ($\pm 2,1$) anos demonstraram eficiência na *CPM* (236), possivelmente devido à suscetibilidade do sistema opióide endógeno ao avanço da idade (218) e da redução de beta-endorfinas ao estímulo ao frio (237). Ademais, uma diminuição da eficácia da *CPM* se inicia a partir dos 40-55 anos em indivíduos hígidos (238).

Evidências quanto à **etnia** sugerem, por meio de estudos experimentais e clínicos, que indivíduos com ascendência negra são geralmente mais sensíveis a

estímulos dolorosos e maior intensidade de dor em comparação a indivíduos de etnia branca (239). A *CPM* com menor eficiência tem sido associada a indivíduos da etnia negra, comparativamente à etnia branca (240), porém, os achados não são conclusivos, já que a *CPM* não teve diferença entre adultos jovens hígidos (etnias branca e negra) (241), e estudo com 78 adultos jovens hígidos mostrou que a *CPM* foi mais eficiente nos indivíduos da etnia negra (239).

A **inatividade física** é um fator de risco para dor crônica, em contraste à prática regular que atenuaria sua severidade; assim, o estudo avaliou a associação da *CPM* em 43 homens com média de idade de 20,8 ($\pm 0,8$) anos e 43 mulheres com média de idade de 21,0 ($\pm 0,8$) anos com atividade física de moderada a severa, e encontrou que a *CPM* teve associação positiva somente entre as mulheres, possivelmente por ativação cerebral de regiões implicadas na modulação da dor como PAG (242).

Estudos sugerem uma relação patofisiológica entre dor crônica e **disfunções do sono** em que a má qualidade do sono geraria efeito pró-nociceptivo, aumentando o grau de intensidade da dor; dessa forma, a pesquisa investigou o efeito da privação total de sono na *CPM* e limiares em 18 homens com média de idade de 23,3 ($\pm 2,7$) anos e 18 mulheres com média de idade de 23,8 ($\pm 3,4$) anos, tendo encontrado que a *CPM* foi mais vulnerável à privação de sono no sexo feminino (243).

Quanto à influência do **sexo** sobre a *CPM*, embora alguns estudos não tenham encontrado diferenças entre os sexos feminino e masculino (236,244,245), a revisão sistemática concluiu que as mulheres apresentam menor eficiência da *CPM*, especialmente, diante de estímulo de dor à pressão (214), o que pode representar

fator predisponente ao desenvolvimento da dor crônica (226).

Na literatura, ao se comparar mulheres híginas, fases do **ciclo menstrual** e estado menopausal, os resultados são inconclusivos. Estudo avaliou a *CPM* em 32 mulheres com média de idade de 34,3 ($\pm 7,5$) anos, com ciclos regulares (fase folicular) e 18 pós-menopáusicas com média de idade de 54,5 ($\pm 5,4$) anos, não tendo encontrado diferenças entre os grupos (246), assim como em estudo que avaliou a *CPM* em 20 homens (média de idade de 26,7 anos), 20 mulheres (média de idade de 24,4 anos) com ACO e 14 mulheres (média de idade de 26,4 anos) sem ACO, todas avaliadas na fase folicular (245).

Já o estudo investigou se a *CPM* variava ao longo do ciclo menstrual em 36 mulheres híginas, com ciclos regulares (nas fases folicular inicial, ovulatória e midlútea), média de idade de 25,3 ($\pm 4,2$) anos, e apontou que a *CPM* se reduziu significativamente nas três fases, porém foi mais evidente na fase ovulatória (247). A pesquisa averiguou a *CPM* em 31 mulheres pós-menopáusicas, com queixa de dor, média de idade de 58 (± 4) anos, alocadas de acordo com o nível de atividade física (ativo ou inativo), cujo resultado demonstrou eficiência da *CPM* (248).

7 MARCADORES BIOLÓGICOS DE PLASTICIDADE ASSOCIADOS À DOR

7.1 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*BDNF*)

Os fatores neurotróficos são constituídos de duas principais famílias: a das neurotrofinas (NTs) e das GDNF, que podem funcionar de forma isolada ou coletivamente (249), destacando-se o *BDNF*, que regula o desenvolvimento, a função neuronal e a plasticidade sináptica no SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP) (250), sendo que suas ações são mediadas pelo receptor tropomiosina quinase B (TrkB) (251).

O *BDNF*, amplamente distribuído no SNC, age como um importante marcador da atividade neuronal (21), especialmente no hipocampo, córtex cerebral e amígdala (252) cuja ação pode ser pré e pós-sináptica – quando liberado no CDME modula a neurotransmissão excitatória (glutamatérgica), fortalecendo-a ou se inibitória (GABAérgica/glicinérgica), a enfraquece (253). Encontrado também nos terminais das lâminas I e II do corno dorsal, onde é armazenado junto com neuropeptídeos como SP e CGRP (252), e nos centros integrativos superiores, em várias camadas do córtex somatossensorial e nas vias descendentes relacionadas à modulação supraespinal da dor (254).

Tal neurotrofina pode ser produzida por neurônios, células gliais, endotélio vascular, macrófagos e linfócitos (252,255), além de ter sido encontrado em oócitos e folículos (252, 256). Está presente no plasma humano em decorrência de que as plaquetas são os maiores sítios de armazenamento no sangue periférico, o que justifica elevados níveis séricos de *BDNF* em contraste aos níveis plasmáticos. Também se pode relacionar a concentração de *BDNF* sérico com os níveis cerebrais

dada a passagem pela barreira hematoencefálica (252).

O *BDNF* está relacionado à maior risco de desordens de humor em adultos (257) e induz a eficácia sináptica, à melhora do aprendizado e dos processos de memória, além de afetar o déficit cognitivo associado ao envelhecimento e a doenças neurodegenerativas (255). Nesse sentido, um decréscimo do *BDNF* no sangue estaria associado a doenças neuropsiquiátricas como depressão e Doença de Parkinson (258).

A ação do *BDNF* na modulação dolorosa ocorre através de estímulos elétricos em fibras C (21) com a participação dos receptores de NMDA (20), sensibilizando neurônios nociceptivos do CDME por facilitar a ativação desses receptores (21). Receptores purinérgicos ligados ao trifosfato de adenosina (ATP) como o P2RX4 controlam a liberação de *BDNF* contribuindo para a hiperexcitabilidade durante a dor crônica inflamatória (259).

O *BDNF* estimula uma germinação de neurônios serotoninérgicos maduros, o que propicia aumento na atividade serotoninérgica central e modulação da ativação dos neurônios do NMR e da função transportadora serotoninérgica (260). Ainda, processos inflamatórios periféricos e atividade elétricas das fibras C estimulam a produção de *BDNF* no DRG e, por conseguinte, os níveis de seu receptor TrkB se elevam nesse local (261).

Diante de SC, a micróglia estimulada pelo ATP desvia a polarização no potencial ânion reverso (E ânion) em neurônios da lâmina I da ME, o que, por sua vez, inverte a polaridade da corrente ativada pelo GABA, levando o neurônio à despolarização e não à hiperpolarização, o que o torna um neurotransmissor excitatório ou pró-nociceptivo. Mediante a administração do *BDNF* (papel de

mimetizador), ocorre um enfraquecimento do sistema modulatório descendente da dor ligado ao GABA, sendo que um bloqueio da sinalização entre esse e seu receptor TrkB reverte a alodinia e o desvio do E ânion secundários à lesão nervosa e à ativação da micróglia pelo ATP (261).

Como modulador na plasticidade neuronal, estudos mostram que o *BDNF* está implicado na indução e manutenção da potencialização de longo prazo (LTP) (262), em que estímulos repetidos de alta frequência aumentam a eficácia sináptica de longa duração (263), especialmente em regiões envolvidas no aprendizado e memória, como o hipocampo, que pode estar relacionado à geração de memória da dor em indivíduos com dor crônica (264). Concomitantemente, a SC que envolve diversos mecanismos como o *wind up*, também engloba a LTP, que normalmente estão vinculados à disfunção do SMDD (262,263).

A LTP pode ser dividida, cronologicamente, em pelo menos duas fases distintas: a) estímulo fraco, alta frequência (e.g., trem de 100 pulsos a 100 Hz), que pode eliciar um aumento da eficácia sináptica com duração entre 1 e 2 horas, denominada de LTP inicial; b) estímulo forte, repetido, alta frequência (e.g., múltiplos trens de 100 pulsos a 100 Hz), que pode induzir um aumento com duração de, pelo menos, 8 horas ou dias, chamada de LTP tardia (265).

Dependendo dos parâmetros de estimulação e/ou do estado prévio de cada sinapse, pode ocorrer uma depressão de longa duração (LTD) da resposta dessa sinapse (266).

Quanto ao mecanismo, as LTP e LTD apresentam similaridades: a) ambas envolvem uma ativação inicial de certo tipo de receptores ao glutamato (principal neurotransmissor excitatório); b) entrada na célula pós-sináptica de Ca^{2+} , seguida da

ativação de várias enzimas dependentes desse íon, que propiciam a transferência de íons fosfato de umas proteínas a outras e c) subsequente ativação da transcrição do ácido desoxirribonucléico (DNA), que gera síntese protéica nos ribossomos do citoplasma do neurônio ativado. Ainda, há um sistema alternativo de síntese protéica nos neurônios, independente do núcleo, que é sensível a uma substância chamada rapamicina. Dessa forma, esse sistema alternativo é fator comum e necessário para as gêneses de LTP e LTD (266).

A ligação do *BDNF* com receptores TrkB é essencial para a indução da LTP nas sinapses da primeira dor entre os nociceptores primários e os do CDME (267), sendo que o aumento do *BDNF* incrementa a LTP e a redução dessa neurotrofina a atenua (268).

Dessa forma, ao influenciar a atividade sináptica, o *BDNF* regula a plasticidade neural relacionada ao receptor NMDA em vias nociceptivas ascendentes e descendentes (269), além de participar da produção de SC, que sinaliza um estado anormal de responsividade do sistema nociceptivo (31), o que é corroborado por estudos que mostraram altos níveis de *BDNF* no sangue (270), no fluido cerebrospinal de indivíduos com dor crônica (271) e em mulheres com fibromialgia (272).

Entre os fatores que podem influenciar na expressão do *BDNF* sobre o SNC constam nutrição, metabolismo, comportamento, estresse (273) e a idade, visto que os níveis plasmáticos de *BDNF* diminuem significativamente com a idade, a partir dos 40 anos, enquanto que os níveis séricos se mantêm (274).

Ao se relacionar o *BDNF* com os hormônios sexuais esteróides, sabe-se que esses hormônios exercem efeitos neuroprotetivos incluindo anti-apoptose e

propriedades antioxidantes, além de melhorar a neurogênese e a plasticidade sináptica (275). O 17β -estradiol, que é o hormônio sexual feminino mais predominante, exerce suas atividades neuroprotetoras de forma direta via receptores ER α e β e de forma indireta através do *BDNF* (276).

Outrossim, evidências sugerem que o *BDNF* é regulado pelos níveis de E_2 e pode ter um papel de mediador nas mudanças sinápticas observadas frente à flutuação hormonal (277), assim como a modulação do *BDNF* pelo E_2 e P pode contribuir para a expressão de doenças psiquiátricas como distúrbio depressivo maior (DDM) durante a transição menopausal (278).

Estudo que investigou a relação entre o *BDNF* e o ciclo menstrual encontrou elevados níveis na fase lútea (252), demonstrando que as concentrações de *BDNF* no fluido folicular variam aproximadamente de 29 pg/ml em mulheres com ciclos menstruais regulares para maiores do que 780 pg/ml em mulheres submetidas a tratamento indutor de ovulação (279), o que sugere que no climatério/menopausa haveria menores concentrações de *BDNF* pelo déficit na produção de estrogênio (257).

Pesquisa avaliou a relação entre os níveis séricos de *BDNF*, o sexo, a idade e os limiares de dor à pressão e ao calor em 27 mulheres com média de idade de 27 ($\pm 7,53$) anos e 22 homens com média de idade de 25,40 ($\pm 5,37$) anos, tendo encontrado correlação positiva entre sexo feminino, maiores níveis séricos e maiores limiares de dor cujo resultado pode decorrer indiretamente do efeito regulador do estrogênio na sensibilização do SNC associado às áreas de processamento sensorial em que o nível de *BDNF* é regulado por esse hormônio sexual. Em contrapartida, como os homens apresentam maior ativação do sistema opióide,

haveria um efeito oposto do *BDNF* na relação entre sexo e limiar de dor (20).

Estudo aferiu o *BDNF* e os níveis de TNF- α , IL6 e IL-10 em mulheres com dor crônica sem lesão estrutural patológica (n=81), em mulheres com nocicepção persistente (n=59) e sem dor (n=37), mostrando que o grupo de mulheres sem lesão estrutura patológica apresentou os maiores níveis de TNF- α e *BDNF* (270); similarmente, altos níveis de *BDNF* foram encontrados em 33 mulheres com Síndrome Dolorosa Miofascial (SDM) entre 18 e 65 anos (28).

7.2 Proteína S100 beta

A família das proteínas S100 é um importante grupo de moléculas e biomarcadores da etiologia, progressão, manifestação e terapia de desordens inflamatórias, neurodegenerativas, metabólicas e neoplásicas (280), cujos genes estão organizados, em sua maioria, em um cluster na região do cromossomo 1q21 (281).

Tais proteínas são somente encontradas em vertebrados e estão envolvidas na regulação da proliferação, diferenciação, apoptose, homeostase do cálcio, metabolismo energético, inflamação e migração / invasão através de interações com uma série de proteínas como enzimas, receptores, fatores de transcrição e ácidos nucléicos (29).

A S100 β , ligante de Ca²⁺, é sintetizada em grandes quantidades nos astrócitos, que são o subtipo celular mais predominante da glia (282), cujas funções atribuídas são manutenção dos níveis iônicos do meio extracelular (alterados com a descarga de potenciais de ação dos neurônios); captação e liberação de diversos

neurotransmissores (glutamato e GABA); participação na formação da barreira hematoencefálica; secreção de fatores tróficos essenciais para a sobrevivência e diferenciação dos neurônios, direcionamento de axônios e formação e funcionamento das sinapses (283). Também é produzida pelos oligodendrócitos, adipócitos, células cartilaginosas e tecidos tumorais como melanoma (284).

A S100 β , no meio intracelular, pode se ligar a distintas proteínas-alvo como proteína associada a crescimento 43 kd (GAP-43), proteína quinase C (PKC), fator anti-apoptótico (BCL-2) ou à proteína supressora tumoral P53 (285), e, no meio extracelular, se em baixas concentrações, estimular o crescimento de neuritos, modular sinapses e promover a sobrevivência neuronal (286).

Por sua vez, em concentrações mais elevadas, a produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e o TNF- α) ativa o fator nuclear de transcrição kB (NF-kB) (287), que está envolvido na patogênese de dor neuropática, neurodegeneração (288) e na alteração da plasticidade sináptica (via bloqueio da NF-kB) (289).

Dessa forma, se em concentrações nanomolares, S100 β tem efeitos neurotróficos e neuroprotetivos e, se em concentrações micromolares, neurotóxica (290).

Distintos fatores podem interferir nas concentrações de S100 β , como o envelhecimento, já que o estudo que mensurou as concentrações plasmáticas de S100 β em 200 sujeitos hígidos (100 homens e 100 mulheres) entre 18 e 65 anos apontou leve diminuição com o avanço da idade (291) e também seus níveis séricos de neonatos a idosos hígidos (292); a etnia negra e a asiática apresentaram maiores concentrações séricas de S100 β em relação à etnia branca, possivelmente pela

aumentada expressão dessa proteína nos melanócitos (293); elevado índice de massa corporal (IMC), que usualmente está associado ao envelhecimento, pode influenciar nos níveis séricos (294) e exercícios físicos vigorosos como natação, corrida e futebol que aumentariam os níveis séricos (281).

Desse modo, os níveis séricos de S100 β são interpretados como reflexo de dano cerebral ou de ativação astrogliar em decorrência de que os tecidos cerebrais contêm elevado conteúdo dessa proteína, particularmente nos astrócitos da substância cinzenta (295) e que geralmente se correlacionam de forma direta (296), como ilustrado por pesquisa que encontrou elevados níveis séricos de S100 β em mulheres fibromiálgicas e com associação inversa ao PPT (272) e por estudo com 21 sujeitos com migrânea (13 mulheres e 8 homens), cujos valores foram elevados durante os ataques (296).

8 JUSTIFICATIVA, HIPÓTESES E OBJETIVOS

8.1. Justificativa

A partir da escassez de evidências científicas sobre a função do SMDD em mulheres climatéricas cuja perpetuação da artralgia parece associada à SC, que se manifesta como uma amplificação da sinalização neural dentro do SNC; à neuroplasticidade ilustrada pelos marcadores *BDNF* e *S100β*; à influência da dimensão afetiva sobre a cronicidade e de que os mecanismos relativos à artralgia crônica no climatério permanecem pouco esclarecidos, justifica-se a relevância do estudo (Figura 22).

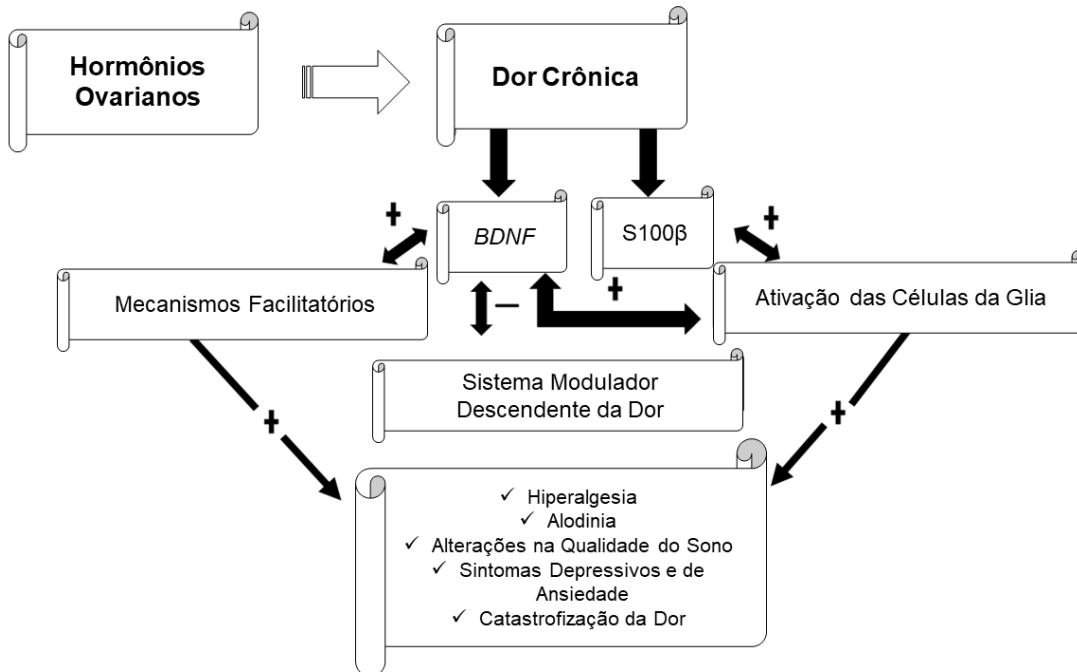


Figura 21. Dor Crônica, *BDNF*, *S100β* e SMDD (21)

8.2. Hipóteses

Hipótese nula

O sistema modulador descendente da dor em mulheres na pós-menopausa não apresenta uma tendência à disfunção em comparação às mulheres pré-menopáusicas. Também esse sistema não apresenta relação com nível de atividade física, sintomas climatéricos, sintomas depressivos e de ansiedade, catastrofização da dor, escala funcional de dor, qualidade do sono e neuroplasticidade.

Hipótese alternativa

O sistema modulador descendente da dor em mulheres na pós-menopausa apresenta uma tendência à disfunção em comparação às mulheres pré-menopáusicas. Também esse sistema apresenta relação com nível de atividade física, sintomas climatéricos, sintomas depressivos e de ansiedade, catastrofização da dor, escala funcional de dor, qualidade do sono e neuroplasticidade.

8.3 Objetivos

Principal

Comparar, transversalmente, a função do sistema modulador descendente da dor em mulheres na pré e pós-menopausa com ou sem artralgia crônica relacionada ao climatério.

Secundários

- (1) Averiguar o nível de atividade de física através do Questionário Internacional de Atividade Física;
- (2) Estimar a severidade dos sintomas climatéricos pelo instrumento Escala de Avaliação da Menopausa;
- (3) Identificar sintomas depressivos através da Escala de Depressão de Beck;
- (4) Detectar sintomas de ansiedade por meio do Inventário de Ansiedade de Beck;
- (5) Classificar o grau de catastrofização da dor por meio da Escala de Pensamentos Catastróficos Relacionados com a Dor;
- (6) Verificar a funcionalidade do indivíduo frente à dor crônica através do Perfil Brasileiro de Dor Crônica;
- (7) Caracterizar distúrbios musculoesqueléticos por meio do Questionário

Nórdico de Sintomas Musculoesqueléticos;

- (8) Examinar a qualidade do sono com o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh;
- (9) Analisar os índices funcionais das Escalas de Lequesne para osteoartrite de joelhos e quadris;
- (10) Mensurar os níveis hormonais do estradiol e do folículo-estimulante;
- (11) Avaliar as concentrações séricas de *BDNF* e da proteína S100 β como biomarcadores de neuroplasticidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. **Climacteric** 2016;19(2):109–50.
2. Castiglione C, Licciardello O, Rampullo A, Campione C. Representation of Future Changes in Menopausal Women. **Procedia - Soc Behav Sci**. 2014;116:4993–7.
3. Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. **Maturitas**. 2016;83:13–8.
4. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. **Maturitas**. 2013;75(1):94–100.
5. Martínez-Domínguez SJ, Lajusticia H, Chedraui P, Pérez-López FR. The effect of programmed exercise over anxiety symptoms in midlife and older women: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Climacteric**. 2018; 21(2):123-131.
6. Lorenzi DRS De, Catan LB, Cusin T, Felini R, Bassani F, Arpini AC. Caracterização da qualidade de vida segundo o estado menopausal entre mulheres da Região Sul do Brasil TT - Characterization of the quality of life by menopausal status among women in the South region of Brazil. **Rev Bras Saúde Matern Infant**. 2009;9(4):459–66.
7. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, Polo-Kantola P. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: Associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. **Menopause**. 2014; 21(5):493-500.
8. Griffiths A, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Perez-Lopez FR, et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women. **Maturitas**. 2016;85:79–81.
9. Moilanen J, Aalto AM, Hemminki E, Aro AR, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*. 2010;67(4):368–74.
10. Ayranci U, Orsal O, Orsal O, Arslan G, Emeksiz DF. Menopause status and attitudes in a Turkish midlife female population: An epidemiological study. **BMC Womens Health**. 2010; 11;10:1.
11. De Lorenzi DRS, Basso E, Fagundes P de O, Saciloto B. Prevalência de sobrepeso e obesidade no climatério. **Rev Bras Ginecol e Obs**.

- 2005;27(8):479–84.
12. De Lorenzi DRS, Baracat EC, Saciloto B, Padilha Jr I. Fatores associados à qualidade de vida após menopausa. **Rev Assoc Med Bras**. 2006;52(5):312–7.
 13. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. **Trends Mol Med**. 2013;19(3):197–209.
 14. Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. **Joint Bone Spine**. 2013; 80(4):368-73.
 15. Bai YM, Chiou WF, Su TP, Li CT, Chen MH. Pro-inflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression. **J Affect Disord**. 2014;155:28–34.
 16. Adams SB, Setton LA, Kensicki E, Bolognesi MP, Toth AP, Nettles DL. Global metabolic profiling of human osteoarthritic synovium. **Osteoarthr Cartil**. 2012;20(1):64–7.
 17. Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, Alexandersen P, Qvist P, Christiansen C, et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: Understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. **Menopause**. 2013; 20(5):578-86.
 18. de Araujo Palmeira CC, Ashmawi HA, Posso I de P. Sex and Pain Perception and Analgesia. **Rev Bras Anesthesiol**. 2011;61(6):814–28.
 19. Sluka KA, Berkley KJ, O'Connor MI, Nicolella DP, Enoka RM, Boyan BD, et al. Neural and psychosocial contributions to sex differences in knee osteoarthritic pain. **Biol Sex Differ**. 2012; 17;3(1):26.
 20. Stefani LC, Torres IL da S, De Souza ICC, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W. BDNF as an effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects. **Neurosci Lett**. 2012;514(1):62–6.
 21. de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. **BMC Pharmacol Toxicol**. 2014 Jul 23;15:40.
 22. Goodin BR, McGuire L, Allshouse M, Stapleton L, Haythornthwaite JA, Burns N, et al. Associations Between Catastrophizing and Endogenous Pain-Inhibitory Processes: Sex Differences. **J Pain**. 2009;10(2):180–90.
 23. Fillingim RB. Heritability of catastrophizing: The biopsychosocial model in action. **Pain**. 2015 Mar;156(3):357-8.

24. Bartley EJ, Rhudy JL. The influence of pain catastrophizing on experimentally induced emotion and emotional modulation of nociception. **J Pain**. 2008;9(5):388–96.
25. Bevers K, Watts L, Kishino ND, Gatchel RJ. The biopsychosocial model of the assessment, prevention, and treatment of chronic pain. **Eur Neurol Rev**. 2016;12(2):98.
26. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**. 2015 Jun;156(6):1003-7.
27. Kim W, Kim SK. Neural circuit remodeling and structural plasticity in the cortex during chronic pain. **Korean J Physiol Pharmacol**. 2016 Jan;20(1):1-8.
28. Botelho LM, Morales-Quezada L, Rozisky JR, Brietzke AP, Torres IL, Deitos A, et al. A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. **Front Hum Neurosci**. 2016 Jun 27;10:308.
29. Donato R, Cannon B, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, J. Weber D, et al. Functions of S100 Proteins. **Curr Mol Med**. 2013;13(1):24–57.
30. Van Wilgen CP, Keizer D. The Sensitization Model to Explain How Chronic Pain Exists Without Tissue Damage. **Pain Manag Nurs**. 2012;13(1):60–5.
31. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. **J Pain**. 2009;10(9):895–926.
32. Farage MA, Neill S, MacLean AB. Physiological changes associated with the menstrual cycle: a review. **Obstet Gynecol Surv**. 2009;64(1):58–72.
33. Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, Kapoor S, Lin H, Liu L, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. **Fertil Steril**. 2005;83(2):383–92.
34. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. **Obstet Gynecol**. 2007;110(2):230–40.
35. Blumel JE, Danckers L. International climacteric research: Role of the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). **Maturitas**. 2011;70(3):207.
36. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. **J Clin Endocrinol**

- Metab.** 2012 Apr;97(4):1159-68.
37. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. **Nat Rev Dis Primers.** 2015 Apr 23;1:15004.
 38. Núñez-Pizarro JL, González-Luna A, Mezones-Holguín E, Blümel JE, Barón G, Bencosme A, et al. Association between anxiety and severe quality-of-life impairment in postmenopausal women: Analysis of a multicenter Latin American cross-sectional study. **Menopause.** 2017;24(6):645–52.
 39. Blümel JE, Fica J, Chedraui P, Mezones-Holguín E, Zuñiga MC, Witis S, et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. **Menopause.** 2016;23(5):488–93.
 40. Ojeda E, Monterrosa A, Blumel JE, Escobar-Lopez J, Chedraui P, Collaborative Grp Res C. Severe menopausal symptoms in mid-aged Latin American women can be related to their indigenous ethnic component. **Climacteric.** 2011;14(1):157–63.
 41. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: A detailed analysis of a multinational study. **Climacteric.** 2012;15(6):542–51.
 42. Altman A. Menopausal hormone therapy: Who, why, what and for how long? **BJOG An Int J Obstet Gynaecol.** 2015;122:366–7.
 43. Regestein Q, Friebely J, Schiff I. How self-reported hot flashes may relate to affect, cognitive performance and sleep. **Maturitas.** 2015;81(4):449–55.
 44. Dhanoya T, Sievert LL, Muttukrishna S, Begum K, Sharmeen T, Kasim A, et al. Hot flushes and reproductive hormone levels during the menopausal transition. **Maturitas.** 2016;89:43–51.
 45. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, et al. The menopausal hot flush: a review. **Climacteric.** 2017;20(4):296–305.
 46. Soares CN. Mood disorders in midlife women: Understanding the critical window and its clinical implications. **Menopause.** 2014 Feb;21(2):198-206.
 47. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. **Endocrinol Metab Clin North Am.** 2015 Sep;44(3):497-515.
 48. de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the

- perimenopause: A meta-analysis. **J Affect Disord**. 2016 Dec;206:174-180.
49. Zheng Y, Zhou Y, Hu J, Zhu J, Hua Q, Tao M. Prediction of risk of depressive symptoms in menopausal women based on hot flash and sweating symptoms: a multicentre study. **Clin Interv Aging**. 2017;12:1993–2001.
 50. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: Hormone and behavioral correlates. **Obstet Gynecol**. 2008;111(1):127–36.
 51. Mulhall S, Andel R, Anstey KJ. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. **Maturitas**. 2018 Feb;108:7-12.
 52. Fabbrini M, Arico I, Tramonti F, Conduro R, Carnicelli L, De Rosa A, et al. Sleep disorders in menopause: results from an Italian Multicentric Study. **Arch Ital Biol**. 2015;153(2–3).
 53. Monterrosa-Castro Á, Portela-Buelvas K, Salgado-Madrid M, Mo-Carrascal J, Duran-Méndez Leidy C. Instruments to study sleep disorders in climacteric women. **Sleep Sci**. 2016 Jul-Sep;9(3):169-178.
 54. Hachul H, Andersen ML, Bittencourt LRA, Santos-Silva R, Conway SG, Tufik S. Does the reproductive cycle influence sleep patterns in women with sleep complaints? **Climacteric**. 2010 Dec;13(6):594-603.
 55. Monterrosa-Castro A, Marrugo-Flórez M, Romero-Pérez I, Fernández-Alonso AM, Chedraui P, Pérez-López FR. Assessment of sleep quality and correlates in a large cohort of Colombian women around menopause. **Menopause**. 2013;20(4):464–9.
 56. Shaver JL, Woods NF. Sleep and menopause: a narrative review. **Menopause**. 2015 Aug;22(8):899-915.
 57. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, et al. Sleep, melatonin, and the menopausal transition: What are the links? **Sleep Sci**. 2017;10(1):11–8.
 58. Guidozi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. **Climacteric**. 2013 Apr;16(2):214-9.
 59. Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. **Post Reprod Heal**. 2018 Mar;24(1):34–43.
 60. Szoeki CE, Cicuttini FM, Guthrie JR, Dennerstein L. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: A longitudinal study. **Climacteric**. 2008 Feb;11(1):55-62.

61. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. **Maturitas**. 2010;67(1):29–33.
62. Buckwalter J a, Lappin DR. The disproportionate impact of chronic arthralgia and arthritis among women. **Clin Orthop Relat Res**. 2000;52(372):159–68.
63. Olaolorun FM, Lawoyin TO. Experience of menopausal symptoms by women in an urban community in Ibadan, Nigeria. **Menopause**. 2009;16(4):822–30.
64. Sievert LL, Goode-Null SK. Musculoskeletal pain among women of menopausal age in Puebla, Mexico. **J Cross Cult Gerontol**. 2005;20(2):127–40.
65. Gao HL, Lin SQ, Wei Y, Chen Y, Wu ZL. The effect of age and menopausal status on musculoskeletal symptoms in Chinese women aged 35-64 years. **Climacteric**. 2013;16(6):639–45.
66. Pérez JAM, Garcia FC, Palacios S, Pérez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. **Maturitas**. 2009;62(1):30–6.
67. Da Silva AR, D'Andretta Tanaka AC. Factors associated with menopausal symptom severity in middle-aged Brazilian women from the Brazilian Western Amazon. **Maturitas**. 2013;76(1):64–9.
68. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. **Arthritis Res Ther**. 2009;11(5):241.
69. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? **Menopause Int**. 2012 Dec;18(4):139-46.
70. Alexander JL, Dennerstein L. Arthralgias, bodily aches and pains and somatic complaints in midlife women: Etiology, pathophysiology and differential diagnosis. **Expert Rev Neurother**. 2007 Nov;7(11 Suppl):S15-26.
71. Peacock S, Patel S. Cultural Influences on Pain. **Rev Pain**. 2008 Mar;1(2):6-9.
72. Rodrigues-De-Souza DP, Palacios-Ceña D, Moro-Gutiérrez L, Camargo PR, Salvini TF, Albuquerque-Sendín F. Socio-cultural factors and experience of chronic low back pain: A Spanish and Brazilian patients' perspective. A qualitative study. **PLoS One**. 2016;11(7):e0159554.

73. Okifuji A, Hare B. The association between chronic pain and obesity. **J Pain Res**. 2015 Jul 14;8:399-408.
74. Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders. **Mayo Clin Proc**. 2016;91(7):955–70.
75. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**. 2011;152(3):S2–15.
76. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Support Care Cancer**. 2017 May;25(5):1673-1686.
77. Laroche F, Perrot S, Medkour T, Cottu PH, Pierga JY, Lotz JP, Beerblock K, Tournigand C, Chauvenet L7 Bouhassira D, Coste J. Quality of life and impact of pain in women treated with aromatase inhibitors for breast cancer. A multicenter cohort study. **J Support Oncol**. 2010;8(5):A12.
78. Castel LD, Hartmann KE, Mayer IA, Saville BR, Alvarez J, Boomershine CS, et al. Time course of arthralgia among women initiating aromatase inhibitor therapy and a postmenopausal comparison group in a prospective cohort. **Cancer**. 2013 Jul 1;119(13):2375-82.
79. Roberts K, Rickett K, Greer R, Woodward N. Management of aromatase inhibitor induced musculoskeletal symptoms in postmenopausal early Breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2017 Mar;111:66-80.
80. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. **Am J Obstet Gynecol**. 2016 Dec;215(6):704-711.
81. Portman DJ, Gass MLS, Kingsberg S, Archer D, Bachmann G, Burrows L, et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. **Menopause**. 2014;21(10):1063–8.
82. Arunkalaivanan A, Kaur H, Bose S, Onuma O. Systematic review of laser therapy for genitourinary syndrome of menopause (GSM). **Neurourol Urodyn**. 2016;35:S333–5.
83. NIH. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. **JAMA**. 2001;285(6):785–95.
84. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.

- Osteoporos Int.** 2014;25(10):2359–81.
85. Martínez Pérez JA, Palacios S, Garca FC, Pérez M. Assessing osteoporosis risk factors in Spanish menopausal women. **Gynecol Endocrinol.** 2011;27(10):807–13.
 86. Al-Daghri NM, Aziz I, Yakout S, Aljohani NJ, Al-Saleh Y, Amer OE, et al. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis. **Medicine (Baltimore).** 2017;96(4):e5780.
 87. El Maataoui A, Benghabrite A, Maghraoui AE, Chabraoui L, Ouzzif Z. Relationship between sex hormone levels, bone mineral density and bone turnover markers in healthy moroccan men: A cross-sectional study. **Pan Afr Med J.** 2015;22(206): 1-8.
 88. Tao M, Shao H, Li C, Teng Y. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women. **Patient Prefer Adherence.** 2013;7:223-9.
 89. Heinemann LAJ, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HPG. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. **Health Qual Life Outcomes.** 2004 Nov 22;2:67.
 90. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Rev Bras Psiquiatr.** 2012;34(4):389–94.
 91. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. **J Consult Clin Psychol.** 1988;56(6):893–7.
 92. Barbosa Neto JB, Germain A, Mattos PF, Serafim PM, Santos RCM, Martini LC, et al. Psychometric properties of the brazilian version of the pittsburgh sleep quality index addendum for ptsd (psqi-a). **Rev Bras Psiquiatr.** 2014;36(4):330–5.
 93. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J Bras Pneumol.** 2009;35(9):877–83.
 94. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. **Rev Bras Atividade Física Saúde.** 2001;6(2):5–18.
 95. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. **J Neurophysiol.** 2013 Jan;109(1):5-12.

96. DeLeo JA. Basic Science of Pain. **J Bone Joint Surg Am.** 2006 Apr;88 Suppl 2:58-62.
97. Melzack R. Gate control theory: On the evolution of pain concepts. **Pain Forum.** 1996;5:128–38.
98. Melzack R, Casey KL. Sensory, Motivational, and Central Control Determinants of Pain: A New Conceptual Model. In: **The Skin Senses.** 1968. p. 423–439.
99. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. **Pain.** 1999;82:S121–6.
100. Melzack R. Pain and the Neuromatrix in the Brain. **J Dent Educ.** 2001 Dec;65(12):1378-82.
101. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: Presented at the Third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. **Pain Pract.** 2005;5(2):85–94.
102. Melzack R, Katz J. Pain. **Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.** 2013 Jan;4(1):1-15.
103. Craig KD. Psychology of pain. **Postgrad Med J.** 1984 Dec;60(710):835-40.
104. Gatchel RJ. Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: The biopsychosocial perspective. **Am Psychol.** 2004 Nov;59(8):795-805.
105. Harris IA, Young JM, Rae H, Jalaludin BB, Solomon MJ. Predictors of general health after major trauma. **J Trauma - Inj Infect Crit Care.** 2008;64(4):969–74.
106. Young Casey C, Greenberg MA, Nicassio PM, Harpin RE, Hubbard D. Transition from acute to chronic pain and disability: A model including cognitive, affective, and trauma factors. **Pain.** 2008 Jan;134(1-2):69-79.
107. Mallen CD, Peat G, Thomas E, Dunn KM, Croft PR. Prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: a systematic review. **Br J Gen Pract.** 2007;57(541):655–61.
108. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. **J Pain.** 2009;10(9):895–926.
109. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain.** 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15.
110. Tracey WD. Nociception. **Curr Biol.** 2017 Feb 20;27(4):R129-R133.
111. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. **Surg (United**

- Kingdom**). 2016;34(2):55–9.
112. Helms JE, Barone CP. Physiology and treatment of pain. **Crit Care Nurse**. 2008;28(6):38–49.
 113. Garland EL. Pain Processing in the Human Nervous System. A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathways. **Prim Care**. 2012 Sep;39(3):561-71.
 114. Pace MC, Passavanti MB, De Nardis L, Bosco F, Sansone P, Pota V, et al. Nociceptor plasticity: A closer look. **J Cell Physiol**. 2018;233(4):2824–38.
 115. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. **Nat Rev Neurosci**. 2010;11(12):823–36.
 116. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. **J Clin Invest**. 2010;120(11):3779–87.
 117. Albers KM. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Expression in Skin Alters the Mechanical Sensitivity of Cutaneous Nociceptors. **J Neurosci**. 2006;26(11):2981–90.
 118. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. **J Clin Invest**. 2010;120(11):3760–72.
 119. Sneddon LU. Comparative Physiology of Nociception and Pain. **Physiology**. 2018;33(1):63–73.
 120. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. **Nat Rev Neurosci**. 2007 Jan;8(1):71-80.
 121. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. **Science**. 1965 Nov 19;150(3699):971-9
 122. Duan B, Cheng L, Ma Q. Spinal Circuits Transmitting Mechanical Pain and Itch. **Neurosci Bull**. 2018 Feb;34(1):186-193.
 123. Raouf R, Quick K, Wood JN. Pain as a channelopathy. **J Clin Invest**. 2010 Nov;120(11):3745-52.
 124. Zhang J, Cavanaugh DJ, Nemenov MI, Basbaum AI. The modality-specific contribution of peptidergic and non-peptidergic nociceptors is manifest at the level of dorsal horn nociresponsive neurons. **J Physiol**. 2013;591(4):1097–110.
 125. Fabbretti E. ATP P2X3 receptors and neuronal sensitization. **Front Cell Neurosci**. 2013 Dec 4;7:236.

126. Wooten M, Weng HJ, Hartke T V., Borzan J, Klein AH, Turnquist B, et al. Three functionally distinct classes of C-fibre nociceptors in primates. **Nat Commun.** 2014 Jun 20;5:4122.
127. Rouwette T, Avenali L, Sondermann J, Narayanan P, Gomez-Varela D, Schmidt M. Modulation of nociceptive ion channels and receptors via protein-protein interactions: Implications for pain relief. **Channels (Austin).** 2015;9(4):175-85.
128. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. **Nature.** 2001;413(6852):203–10.
129. Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. **Physiol Rev.** 2009;89(2):707–58.
130. D’Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. **Br J Anaesth.** 2008;101(1):8–16.
131. Price DD, Greenspan JD, Dubner R. Neurons involved in the exteroceptive function of pain. **Pain.** 2003 Dec;106(3):215-9.
132. Mertens P, Blond S, David R, Rigoard P. Anatomy, physiology and neurobiology of the nociception: A focus on low back pain (part A). **Neurochirurgie.** 2015;61:S22–34.
133. Marchand S. The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain. **Rheum Dis Clin North Am.** 2008;34(2):285–309.
134. Nakamura T, Kawabe K, Sapru HN. Cold pressor test in the rat: medullary and spinal pathways and neurotransmitters. **AJP Hear Circ Physiol.** 2008;295(4):H1780–7.
135. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. **Prog Neurobiol.** 1998;54(3):349–65
136. Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. **Physiol Rev.** 2009 Apr;89(2):707-58.
137. Wang Y, Wu J, Wu Z, Lin Q, Yue Y, Fang L. Regulation of AMPA receptors in spinal nociception. **Mol Pain.** 2010 Jan 21;6:5.
138. Sandkühler J. Understanding LTP in pain pathways. **Mol Pain.** 2007 Apr 3;3:9.
139. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. **Eur J Pain.** 2005;9(4):463–84.
140. Orenius TI, Raji TT, Nuortimo A, Näätänen P, Lipsanen J, Karlsson H.

- The interaction of emotion and pain in the insula and secondary somatosensory cortex. **Neuroscience**. 2017;349:185–94.
141. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SWG, et al. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. **Eur J Neurosci**. 2005;21(11):3133–42.
 142. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. **J Clin Neurophysiol**. 2000 Nov;17(6):592-603.
 143. Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF, Burdette JH, Oshiro Y, Quevedo AS, et al. Roles of the Insular Cortex in the Modulation of Pain: Insights from Brain Lesions. **J Neurosci**. 2009;29(9):2684–94.
 144. Fenton BW, Shih E, Zolton J. The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. **Pain Manag**. 2015;5(4):297–317.
 145. Williams DA, Clauw DJ. Understanding Fibromyalgia: Lessons from the Broader Pain Research Community. **J Pain**. 2009 Aug;10(8):777-91.
 146. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. **Curr Opin Support Palliat Care**. 2014;8(2):143–51.
 147. Fields H. State-dependent opioid control of pain. **Nat Rev Neurosci**. 2004;5(7):565–75.
 148. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? **Brain Res Rev**. 2004;46(3):295–309.
 149. Ossipov MH. The perception and endogenous modulation of pain. **Scientifica (Cairo)**. 2012;2012:561761.
 150. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. **Anesthesiology**. 2011 Dec;115(6):1363-81.
 151. Trang T, Al-Hasani R, Salvemini D, Salter MW, Gutstein H, Cahill CM. Pain and Poppies: The Good, the Bad, and the Ugly of Opioid Analgesics. **J Neurosci**. 2015;35(41):13879–88.
 152. Odeh F, Antal M. The projections of the midbrain periaqueductal grey to the pons and medulla oblongata in rats. **Eur J Neurosci**. 2001;14(8):1275–86.
 153. Llorca-Torralba M, Borges G, Neto F, Mico JA, Berrocoso E. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. **Neuroscience**. 2016 Dec 3;338:93-113.

154. Wilder-Smith CH. The balancing act: Endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. **Gut**. 2011 Nov;60(11):1589-99.
155. Sato H, Droney J, Ross J, Olesen AE, Staahl C, Andresen T, et al. Gender, variation in opioid receptor genes and sensitivity to experimental pain. **Mol Pain**. 2013;9(1).
156. Gintzler AR, Liu NJ. Importance of sex to pain and its amelioration; relevance of spinal estrogens and its membrane receptors. **Front Neuroendocrinol**. 2012;33(4):412–24.
157. Smith YR. Pronociceptive and Antinociceptive Effects of Estradiol through Endogenous Opioid Neurotransmission in Women. **J Neurosci**. 2006;26(21):5777–85.
158. Zubieta J, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, et al. mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. **J Neurosci**. 2002;22(12):5100–7.
159. Linnman C, Beucke JC, Jensen KB, Gollub RL, Kong J. Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity. **Pain**. 2012;153(2):444–54.
160. Vincent K, Tracey I. Hormones and their Interaction with the Pain Experience. **Rev Pain**. 2008;2(2):20–4.
161. Kajantie E, Phillips DIW. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. **Psychoneuroendocrinology**. 2006 Feb;31(2):151-78.
162. Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. **World J Gastroenterol**. 2014;20(10):2433–48.
163. da Silva JA, Ribeiro-Filho NP. A dor como um problema psicofísico. **Rev Dor**. São Paulo, 2011 abr-jun;12(2):138-51.
164. Staahl C, Drewes AM. Experimental human pain models: A review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2004 Sep;95(3):97-111.
165. Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. **Rev Bras Reumatol**. 2011;51(4):304–8.
166. Pimenta CA, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua Portuguesa. **Rev Esc Enferm USP**. 1996;30(3):473–83.

167. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. **Psychol Assess**. 1995;7(4):524–32.
168. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. **Brain**. 2004;127(Pt 4):835–43.
169. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing a critical review. **Expert Rev Neurother**. 2009 May;9(5):745-58.
170. Stevens-Lapsley J, Kittelson A. Systemic pain modulation is related to body perception in people with knee osteoarthritis. **Arthritis Rheumatol**. 2014;66:S562.
171. Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, Custodio de Souza IC, Torres ILS, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale. **Pain Med**. 2012;13(11):1425–35.
172. Caumo W, Ruhlman LS, Karoly P, Sehn F, Vidor LP, Dall-Ágnol L, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population. **Pain Med (United States)**. 2013;14(1):52–61.
173. Schestatsky P, Felix-Torres V, Fagundes Chaves ML, Camara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for Patients with Chronic Pain. **Pain Med**. 2011;12(10):1544–50.
174. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and Clinical Applications of Quantitative Sensory Testing Applied to Skin, Muscles and Viscera. **J Pain**. 2009 Jun;10(6):556-72.
175. Moloney NA, Hall TM, Doody CM. Reliability of thermal quantitative sensory testing: A systematic review. **J Rehabil Res Dev**. 2012;49(2):191.
176. IASP. IASP Taxonomy 2012 update. **IASP Taxonomy**. 2012. p. 209–14.
177. Schaffner N, Witmer A, Kut E, Folkers G, Benninger DH, Candia V. Heat pain threshold and tolerance show no left-right perceptual differences at complementary sites of the human forearm. **Neurosci Lett**. 2008;440(3):309–13.
178. Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Adams R, Hush JM. The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. **Pain**. 2017;158(7):1217–23.
179. Backonja MM, Walk D, Edwards RR, Sehgal N, Moeller-Bertram T,

- Wasan A, et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. **Clin J Pain**. 2009 Sep;25(7):641-7.
180. Moloney NA, Hall TM, O'Sullivan TC, Doody CM. Reliability of thermal quantitative sensory testing of the hand in a cohort of young, healthy adults. **Muscle and Nerve**. 2011;44(4):547-52.
181. Pavlaković G, Klinker I, Pavlaković H, Züchner K, Zapf A, Bachmann CG, et al. Effect of thermode application pressure on thermal threshold detection. **Muscle and Nerve**. 2008;38(5):1498-505.
182. Cruz-Almeida Y, Fillingim RB. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? **Pain Med**. 2014 Jan;15(1):61-72.
183. Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V, et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): A multi-centre study. **Pain**. 2011;152(3):548-56.
184. Plaghki L, Decruynaere C, Van Dooren P, Le Bars D. The Fine Tuning of Pain Thresholds: A Sophisticated Double Alarm System. **PLoS One**. 2010 Apr 23;5(4):e10269.
185. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. **Pain**. 2003;101(3):259-66.
186. Waller R, Straker L, O'Sullivan P, Sterling M, Smith A. Reliability of pressure pain threshold testing in healthy pain free young adults. **Scand J Pain**. 2015 Oct 1;9(1):38-41.
187. Kinser AM, Sands WA, Stone MH. Reliability and validity of a pressure algometer. **J Strength Cond Res**. 2009 Jan;23(1):312-4.
188. Sherman JJ, LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2006;291(2):R245-56.
189. Riley III JL, Robinson M, Wise E, Price D. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. **Pain**. 1999;81(3):225-35.
190. Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Kavussanu M. Effects of sex, phase of the menstrual cycle and gonadal hormones on pain in healthy humans. **Biol Psychol**. 2009;81(3):189-91.
191. Cimino R, Farella M, Michelotti a, Pugliese R, Martina R. Does the

- ovarian cycle influence the pressure-pain threshold of the masticatory muscles in symptom-free women? **J Orofac Pain**. 2000;14(2):105–11.
192. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. **Pain**. 2007 Nov;132 Suppl 1:S3-12.
 193. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. **Eur J Pain (United Kingdom)**. 2015;19(10):1389–405.
 194. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - Part 1: Are there really differences between women and men? **Pain**. 2012;153(3):602–18.
 195. Lautenbacher S, Peters JH, Heesen M, Scheel J, Kunz M. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. **Neurosci Biobehav Rev**. 2017 Apr;75:104-113.
 196. al'Absi M, Buchanan TW, Marrero a, Lovallo WR. Sex differences in pain perception and cardiovascular responses in persons with parental history for hypertension. **Pain**. 1999;83(2):331–8.
 197. Al'Absi M, Petersen KL. Blood pressure but not cortisol mediates stress effects on subsequent pain perception in healthy men and women. **Pain**. 2003;106(3):285–95.
 198. Cairns BE, Hu JW, Arendt-Nielsen L, Sessle BJ, Svensson P. Sex-Related Differences in Human Pain and Rat Afferent Discharge Evoked by Injection of Glutamate Into the Masseter Muscle. **J Neurophysiol**. 2001;86(2):782–91.
 199. Poudevigne MS, O'Connor PJ, Pasley JD. Lack of both sex differences and influence of resting blood pressure on muscle pain intensity. **Clin J Pain**. 2002;18(6):386–93.
 200. Isselée H, De Laat A, Bogaerts K, Lysens R. Long-term fluctuations of pressure pain thresholds in healthy men, normally menstruating women and oral contraceptive users. **Eur J Pain**. 2001;5(1):27–37.
 201. Byun Y-H, Koo S-J, Choi J-K. Pain Threshold & Taste Threshold Variations across the Menstrual Cycle. **J Oral Med Pain**. 2001;26(3):253–60.
 202. Balter JE, Molner JL, Kohrt WM, Maluf KS. Mechanical pain sensitivity and the severity of chronic neck pain and disability are not modulated across the menstrual cycle. **J Pain**. 2013;14(11):1450–9.
 203. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not

- influence gender differences in experimental pain sensitivity. **Eur J Pain**. 2010;14(1):77–82.
204. Tashani OA, Alabas OAM, Johnson MI. Cold pressor pain responses in healthy libyans: Effect of sex/gender, anxiety, and body size. **Gend Med**. 2010;7(4):309–19.
205. Soderberg K, Sundstrom Poromaa I, Nyberg S, Backstrom T, Nordh E. Psychophysically determined thresholds for thermal perception and pain perception in healthy women across the menstrual cycle. **Clin J Pain**. 2006;22(7):610–6.
206. Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. **AJP Regul Integr Comp Physiol**. 2007;293(4):R1711–6.
207. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. **Pain**. 2009 Nov;146(1-2):47-55.
208. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. **Pain Med**. 2009 Mar;10(2):289-99.
209. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. **J Pain**. 2016 Sep;17(9 Suppl):T10-20.
210. Nir R-R, Yarnitsky D. Conditioned pain modulation. **Curr Opin Support Palliat Care**. 2015;9(2):131–7.
211. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. **Curr Opin Anaesthesiol**. 2010 Oct;23(5):611-5.
212. Le Bars D, Dickenson AH, Besson J-M. Diffuse Noxious Inhibitory Controls. I. Effects on Dotal Horn Convergent Neurones in the Rat. **Pain**. 1979 Jun;6(3):283-304.
213. Bars D Le, Dickenson AH, Besson J marie. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. **Pain**. 1979 Jun;6(3):305-27.
214. Popescu A, Leresche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. **Pain**. 2010 Aug;150(2):309-18.
215. van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on Diffuse Noxious Inhibitory

- Controls as a Model of Endogenous Pain Modulation in Clinical Pain Syndromes. **J Pain**. 2010 May;11(5):408-19.
216. Villanueva L, Cadden SW, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): evidence for post-synaptic inhibition of trigeminal nucleus caudalis convergent neurones. **Brain Res**. 1984 Oct 29;321(1):165-8.
217. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. **Eur J Pain**. 2010 Apr;14(4):339.
218. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC, LeBars D, Villanueva L, et al. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. **Patol Fiziol Eksp Ter**. 1992 Jul-Aug;(4):55-65.
219. Normandin A, Luccarini P, Molat J-L, Gendron L, Dallel R. Spinal and Opioids Inhibit Both Thermal and Mechanical Pain in Rats. **J Neurosci**. 2013;33(28):11703–14.
220. Kunz M, Scholl KE, Schu U, Lautenbacher S. GABAergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): A test by use of lorazepam. **Exp Brain Res**. 2006;175(2):363–71.
221. Martel MO, Wasan AD, Edwards RR. Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (cpm) among patients with chronic pain. **Pain Med (United States)**. 2013;14(11):1757–68.
222. Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? **Pain**. 2008 May;136(1-2):142-9.
223. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. **Arthritis Res Ther**. 2011 Apr 28;13(2):211.
224. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. **Pain**. 2008 Aug 15;138(1):22-8.
225. Granovsky Y, Yarnitsky D. Personalized pain medicine: the clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. **Rambam Maimonides Med J**. 2013 Oct 29;4(4):e0024.
226. Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. **Pain**. 2009 Jul;144(1-2):16-9.

227. Cathcart S, Winefield AH, Rolan P, Lushington K. Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. **Pain Res Manag**. 2009 Nov-Dec;14(6):433-8.
228. Kong J-T, Schnyer RN, Johnson KA, Mackey S. Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. **Evid Based Complement Alternat Med**. 2013;2013:187182.
229. Lewis GN, Heales L, Rice DA, Rome K, McNair PJ. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. **Pain Res Manag**. 2012;17(2):98–102.
230. Ruscheweyh R, Stumpfenhorst F, Knecht S, Marziniak M. Comparison of the cold pressor test and contact thermode-delivered cold stimuli for the assessment of cold pain sensitivity. **J Pain**. 2010;11(8):728–36.
231. Mitchell LA, MacDonald RA, Brodie EE. Temperature and the cold pressor test. **J Pain**. 2004;5(4):233–7.
232. Nahman-Averbuch H, Nir R-R, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation. **Clin J Pain**. 2016 Jun;32(6):541-54.
233. Lindstedt F, Berrebi J, Greayer E, Lonsdorf TB, Schalling M, Ingvar M, et al. Conditioned pain modulation is associated with common Polymorphisms in the serotonin transporter gene. **PLoS One**. 2011 Mar 28;6(3):e18252.
234. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. **Arch Gen Psychiatry**. 2011;68(5):444–54.
235. Horjales-Araujo E, Demontis D, Lund EK, Finnerup NB, Børghlum AD, Jensen TS, et al. Polymorphism in serotonin receptor 3B is associated with pain catastrophizing. **PLoS One**. 2013 Nov 11;8(11):e78889.
236. Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation: A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. **Pain**. 2003 Jan;101(1-2):155-65.
237. Pascualy M, Petrie EC, Brodtkin K, Peskind ER, Veith RC, Raskind MA. Effects of advanced aging on plasma catecholamine responses to the cold pressor test. **Neurobiol Aging**. 1999 Nov-Dec;20(6):637-42.
238. Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in

- healthy adults. **Clin J Pain**. 2007 Jul-Aug;23(6):506-10.
239. Morris MC, Walker L, Bruehl S, Hellman N, Sherman AL, Rao U. Race Effects on Conditioned Pain Modulation in Youth. **J Pain**. 2015 Sep;16(9):873-80.
240. Campbell CM, France CR, Robinson ME, Logan HL, Geffken GR, Fillingim RB. Ethnic Differences in Diffuse Noxious Inhibitory Controls. **J Pain**. 2008 Aug;9(8):759-66.
241. Goodin BR, Kronfli T, King CD, Glover TL, Sibille K, Fillingim RB. Testing the relation between dispositional optimism and conditioned pain modulation: Does ethnicity matter? **J Behav Med**. 2013 Apr;36(2):165-74.
242. Shiro Y, Ikemoto T, Terasawa Y, Arai Y-CP, Hayashi K, Ushida T, et al. Physical Activity May Be Associated with Conditioned Pain Modulation in Women but Not Men among Healthy Individuals. **Menopause**. 2015 Aug;22(8):816-25.
243. Eichhorn N, Treede R-D, Schuh-Hofer S. The role of sex in sleep deprivation related changes of nociception and conditioned pain modulation. **Neuroscience**. 2017 Oct 1. pii: S0306-4522(17)30697-8.
244. France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. **Pain**. 1999 May;81(1-2):77-84.
245. Baad-Hansen L, Poulsen HF, Jensen HM, Svensson P. Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). **Pain**. 2005 Aug;116(3):359-65.
246. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Aging independently of the hormonal status changes pain responses in young postmenopausal women. **Pain Res Treat**. 2012;2012:693912.
247. Rezaii T, Hirschberg AL, Carlstrom K, Ernberg M. The Influence of Menstrual Phases on Pain Modulation in Healthy Women. **J Pain**. 2012 Jul;13(7):646-55.
248. Adrian AL, O'Connor PJ, Ward-Ritacco CL, Evans EM. Physical activity, pain responses to heat stimuli, and conditioned pain modulation in postmenopausal women. **Menopause**. 2015 Aug;22(8):816-25.
249. Chao M V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. **Nat Rev Neurosci**. 2003 Apr;4(4):299-309.
250. Siresha Bathina, Undurti N. Das. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. **Arch Med Sci**. 2015 Dec 10; 11(6): 1164–1178.
251. Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, Betelli C, et al. BDNF as a

- pain modulator. **Prog Neurobiol**. 2008 Jul;85(3):297-317.
252. Begliomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. **Hum Reprod**. 2007 Apr;22(4):995-1002.
 253. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. **Growth Factors**. 2004 Sep;22(3):123-31.
 254. Akbarian S, Rios M, Liu RJ, Gold SJ, Fong HF, Zeiler S, et al. Brain-derived neurotrophic factor is essential for opiate-induced plasticity of noradrenergic neurons. **J Neurosci**. 2002 May 15;22(10):4153-62.
 255. Pluchino N, Cubeddu A, Begliomini S, Merlini S, Giannini A, Bucci F, et al. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. **Hum Reprod**. 2009 Sep;24(9):2303-9.
 256. Wang LW, Han XM, Chen CH, Ma Y, Hai B Urinary brain-derived neurotrophic factor: a potential biomarker for objective diagnosis of overactive bladder. **Int Urol Nephrol**. 2014 Feb;46(2):341-7.
 257. Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Adachi N, Furuta M, Odaka H, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in comorbid depression: Possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. **Front Psychiatry**. 2014 Sep 26;5:136.
 258. Tsukinoki K, Saruta J. Role of stress-related brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the rat submandibular gland. **Acta Histochem Cytochem**. 2012 Oct 31;45(5):261-7.
 259. Lalisse S, Hua J, Lenoir M, Linck N, Rassendren F, Ulmann L. Sensory neuronal P2RX4 receptors controls BDNF signaling in inflammatory pain. **Sci Rep**. 2018 Jan 17;8(1):964.
 260. Mamounas L a, Blue ME, Siuciak J a, Altar C a. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. **J Neurosci**. 1995 Dec;15(12):7929-39
 261. Coull JAM, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. **Nature**. 2005 Dec 15;438(7070):1017-21.
 262. Garraway SM, Huie JR. Spinal Plasticity and Behavior: BDNF-Induced Neuromodulation in Uninjured and Injured Spinal Cord. **Neural Plast**. 2016; 2016:9857201.
 263. Nicoll RA. A Brief History of Long-Term Potentiation. **Neuron**. 2017 Jan

- 18;93(2):281-290.
264. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? **Expert Opin Ther Targets**. 2015 Apr;19(4):565-76.
 265. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? **Neurobiol Learn Mem**. 2008 Mar;89(3):312-23.
 266. de Carvalho Myskiw J, Benetti F, Izquierdo I. Behavioral tagging of extinction learning. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013 Jan 15;110(3):1071-6.
 267. Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, Coppola F, Rossi C, Nardi K, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: Evidence from primary fibromyalgia syndrome. **J Pain**. 2007 Sep;8(9):737-45.
 268. Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. **J Neurosci Res**. 1999 Oct 1;58(1):76-87.
 269. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: An embarrassment of riches. **Neuron**. 2004 Sep 30;44(1):5-21
 270. Deitos A, Dussan-Sarria JA, de Souza A, Medeiros L, Tarrago MD, Sehn F, et al. Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. **Clin J Pain**. 2015 Nov;31(11):959-67.
 271. Bø SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrichs E, Bovim G, Stovner LJ, et al. Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. **Cephalalgia**. 2009 Mar;29(3):365-72.
 272. Zanette SA, Dussan-Sarria JA, Souza A, Deitos A, Silva Torres IL, Caumo W. Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. **Mol Pain**. 2014 Jul 8;10:46.
 273. Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. **Aging Dis**. 2015 Oct 1;6(5):331-41.
 274. Lommatzsch M, Schloetcke K, Klotz J, Schuhbaeck K, Zingler D, Zingler C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**. 2005 Jan 15;171(2):115-20.

275. Hill RA, Wah CB. Estrogens, brain, and behavior: Lessons from knockout mouse models. **Semin Reprod Med**. 2009 May;27(3):218-28.
276. Hill RA. Interaction of Sex Steroid Hormones and Brain-Derived Neurotrophic Factor-Tyrosine Kinase B Signalling: Relevance to Schizophrenia and Depression. **J Neuroendocrinol**. 2012 Dec;24(12):1553-61.
277. McCarthy CR, Du X, Wu YC, Hill RA. Investigating the Interactive Effects of Sex Steroid Hormones and Brain-Derived Neurotrophic Factor during Adolescence on Hippocampal NMDA Receptor Expression. **Int J Endocrinol**. 2018 Jan 31;2018:7231915.
278. Bath KG, Schilit A, Lee FS. Stress effects on BDNF expression: Effects of age, sex, and form of stress. **Neuroscience**. 2013 Jun 3;239:149-56.
279. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Schneyer AL. Ovarian brain-derived neurotrophic factor is present in follicular fluid from normally cycling women. **Fertil Steril**. 2003 Feb;79(2):451-2
280. Pietzsch J. S100 proteins in health and disease. **Amino Acids**. 2011 Oct;41(4):755-60.
281. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, et al. The S100B protein in biological fluids: More than a lifelong biomarker of brain distress. **J Neurochem**. 2012 Mar;120(5):644-59.
282. Nishiyama H, Knöpfel T, Endo S, Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2002 Mar 19;99(6):4037-42.
283. Stipursky J, Romão L, Tortelli V, Neto VM, Gomes FCA. Neuron-glia signaling: Implications for astrocyte differentiation and synapse formation. **Life Sci**. 2011 Oct 10;89(15-16):524-31.
284. Donato R, Sorci G, RiuZZi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. **Biochim Biophys Acta**. 2009 Jun;1793(6):1008-22.
285. Donato R. S100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. **Int J Biochem Cell Biol**. 2001 Jul;33(7):637-68.
286. Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. **Restor Neurol Neurosci**. 2003;21(3-4):97-108.
287. Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR, Buchfelder M. The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible

- therapeutic implications. **Prog Brain Res.** 2007;161:317-25.
288. Niederberger E, Geisslinger G. The IKK-NF-kappaB pathway: a source for novel molecular drug targets in pain therapy? **FASEB J.** 2008 Oct;22(10):3432-42.
289. Mattson MP, Camandola S. NF- κ B in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. **J Clin Invest.** 2001 Feb;107(3):247-54.
290. Schulte S, Podlog LW, Hamson-Utley JJ, Strathmann FG, Strüder HK. A systematic review of the biomarker S100B: Implications for sport-related concussion management. **J Athl Train.** 2014 Nov-Dec;49(6):830-50.
291. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. **Clin Chem.** 1998 May;44(5):1056-8.
292. Portela LVC, Tort ABL, Schaf D V., Ribeiro L, Nora DB, Walz R, et al. The serum S100B concentration is age dependent. **Clin Chem.** 2002 Jun;48(6 Pt 1):950-2.
293. Abdesselam O Ben, Vally J, Adem C, Foglietti MJ, Beaudeau JL. Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals. **Clin Chem.** 2003 May;49(5):836-7.
294. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. **Obes Rev.** 2001 Nov;2(4):239-54.
295. Goncalves CA, Leite MC, Guerra MC. Adipocytes as an important source of serum S100B and possible roles of this protein in adipose tissue. **Cardiovasc Psychiatry Neurol.** 2010;2010:790431.
296. Teepker M, Munk K, Mylius V, Haag A, Möller JC, Oertel WH, et al. Serum concentrations of s100b and NSE in migraine. **Headache.** 2009 Feb;49(2):245-52.

8. ARTIGO CIENTÍFICO 1

Periódico: *Maturitas*

Fator de Impacto: 3.315 / 2017

Effects of the estrogen replacement therapy on arthralgia in post-menopausal women: A systematic review

Fernanda Vargas Ferreira^{1,6}, Charles Francisco Ferreira¹, Mona Lúcia Dall'Agno¹, Fabiana Vargas-Ferreira², Wolnei Caumo^{3,5,6}, Faustino R. Pérez-López⁴, Maria Celeste Osório Wender^{1,7}

¹Post-graduate Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

²Post-graduate Program in Dentistry, School of Dentistry, Department Social and Preventive Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

³Post-graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Lozano-Blesa University Hospital, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

⁵Pain and Palliative Care Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

⁶Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

⁷Gynecology and Obstetrics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Short title: Estrogen replacement therapy and arthralgia; **Tables:** 1; **Figures:** 2

Corresponding author: Fernanda Vargas Ferreira, PhD., E-mail: fernandaferreira@unipampa.edu.br.

Highlights

- The clinical importance of menopausal-associated arthralgia is highlighted.
- Estrogen replacement therapy (ERT), compared with placebo, improved frequency and/or severity of arthralgia in postmenopausal women.

ABSTRACT

Objective: To assess the effects of estrogen replacement therapy (ERT) on arthralgia among postmenopausal women.

Methods: Systematic review of randomized controlled trials (RCTs) regarding the use of ERT or placebo for arthralgia in postmenopausal women. Searches were conducted in PubMed, Embase, Scielo, and Lilacs – Bireme from for studies published in English, Spanish and Portuguese languages published between 2001 and 2016. Extracted data included characteristics of the study design, study participants, intervention, and outcome measures. Primary outcome measures were presence of arthralgia and/or severity of pain. Risk of bias in RCTs was evaluated with the Cochrane tool.

Results: Three RCTs (n=29,477) evaluating the effects of conjugated equine estrogens (CEE), 0.625mg compared to placebo between baseline and one year of treatment. ERT was associated with a statistically significant decrease in frequency and severity of arthralgia as assessed by inquiries. Two studies showed moderate risk of bias and one, low risk.

Conclusions: Our results exhibit a favorable propensity in favor of ERT on arthralgia, although we encourage larger randomized controlled trials considering the convoluted mechanism of chronic arthralgia in women and the investigation of pain catastrophization and other variables such as functional pain scale and depressive symptoms.

Keywords: Arthralgia; Randomized Clinical Trial; Estrogens; Hormone Therapy; Postmenopausal Women.

Introduction

Epidemiologic studies indicate that musculoskeletal chronic pain is a global health issue which involves tissues such as tendons, muscles, ligaments, nerves and other joint structures [1, 2], and affects normal daily activities, leisure and work [3, 4]. Chronic pain presents a high prevalence in postmenopausal women [5], and it has been associated with estrogen deficiency and ageing.

Usually women show numerous symptoms such as hot flushes, night sweats, chronic tiredness, anxiety, sleep disorders and arthralgia during climacteric period [6, 7]. Arthralgia is a term which describes pain in a joint [8] and its chronicity can induce an imbalance in the excitatory and inhibitory activities in the brain [9]. Chronic pain can affect the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) secretion [10] and engender significant functional and structural modifications in several cortical regions (e.g. amygdala, anterior cingulate cortex and primary somatosensory cortex) [11, 12].

The causes of arthralgia in postmenopausal women can be difficult to determine as the period of menopause coincides with an increased incidence of other chronic pain conditions, such as osteoarthritis [13], possibly due to cytokine activity which is regulated by estrogen levels [14]. Thus, the insufficient circulating sex steroids could partly explain the joints pain and inflammation with reduction in tensile strength, decrease in collagen synthesis, fiber diameter, density and increase degradation in tendon tissue [15] as well as decrease of the hydration of this structure [16].

Furthermore, estrogen has direct effects on opioid pain fibers in the Central Nervous System (CNS) which suggests an antinociceptive effect [17]. In this sense, although hormone therapy (HT) has been shown to help relieve menopausal symptoms [18,19] and it can be a HT indication [19] a causal link between estrogen deficiency and musculoskeletal pain is lacking [8]. Besides, the experience of chronic pain involves multiple domains such as pain severity, pain qualities, bodily distribution of pain, and temporal characteristics of pain [20], which demands a multidimensional assessment.

Therefore, we planned a systematic review of RCTs comparing the effectiveness of ERT versus placebo for arthralgia.

Materials and methods

Protocol and Registry

The present systematic review was undertaken in accordance with the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [21] and the protocol was based on the PROSPERO registry (CRD 42017057442). Formal institutional review board approval was not required since this analysis consisted of the pooling of published studies.

Search strategy and data sources

We performed a literature search of PubMed, Embase, Scielo, and Lilacs – Bireme between January and March 2017 for studies published in English, Spanish and Portuguese languages between 2001 and 2016, using the following terms: [menopause (text words) OR menopausal related-symptoms AND [hormone replacement therapy (MeSH)] OR [estrogen replacement

therapy (MeSH) OR postmenopausal hormone replacement therapy (MeSH); [arthralgia (text words) AND [hormone replacement therapy (MeSH)] OR [estrogen replacement therapy (MeSH) OR postmenopausal hormone replacement therapy (MeSH) OR artralgia (text words) AND terapia de reposição hormonal (DeCS) OR terapia de reposição de estrogênios (DeCS) OR artralgia (text words) AND terapia de reemplazo de hormonas (DeCS) OR terapia de reposição de estrógenos (DeCS)].

Inclusion and exclusion criteria

Articles were critically reviewed for their eligibility by two of the authors (FVF and MLD), independently. Among all the obtained articles, RCTs were identified by reading titles, abstracts and study design to select studies according to inclusion/exclusion criteria. Inclusion criteria restricted the search to: (a) RCT examining the effect of ERT on arthralgia in postmenopausal women using tools with domain related to “arthralgia”, “joint pain”, “somatic pain”, (b) the presence of a control group; (c) studies with data about arthralgia at baseline and follow-up, (d) minimal duration of three months.

Studies were excluded if: (a) used a sample population with diseases or if they were pre- or peri-menopausal women, (b) descriptions related to pain such as tingling, tickling, pricking, numbness or burning which suggest other types of pain, (e.g., a neuropathic pain), (c) were human observational or animal studies, (d) did not provide or specify numerical data on the specified tools, (e) examined acute effects interventions, (f) people testing with food supplements, nutritional or no hormonal treatments, (g) with no full-text availability.

Outcomes of interest

The outcomes were frequency and/or intensity of arthralgia. The tools were symptoms checklist for WHI (Women's Health Initiative) which contained joint pain or stiffness in which women reported the presence or not and symptom severity on a 4-point scale (no, mild, moderate and severe) at baseline and follow-up of one year [18]. A questionnaire with 28 item symptoms, included aching joints or muscles, which assessed the presence of symptoms occurred in the past four weeks (yes/no) [22], and a specific inquiry about joint pain categorized by presence (yes/no) and severity (mild, moderate, severe) [23].

Study selection and data extraction

Two reviewers (FVF and MLD) extracted year of publication, title of article, authors, location of study, language in which study was published, characteristics of the participants (sample size and age), predictors evaluated (drugs, time, route of administration, dosage), follow-up, outcomes and data analysis (statistic tests, effect measures, confidence intervals, adjustments and p-values). Any differences found by the two reviewers regarding the extracted data was solved by discussion with a third reviewer (CFF). If the required data were not located in the published article, authors were contacted to provide the missing information.

Risk of bias assessment

The quality of trials was independently assessed by two reviewers (FVF and FV-F) following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [24]. This tool assesses the following aspects: random sequence

generation (selection bias); allocation concealment (selection bias); blinding of participants and personnel and blinding to outcome assessment (performance and detection bias, respectively); incomplete outcome data (attrition bias); selective reporting (reporting bias); and any other biases. For each RCT, each item was described as having either a low risk of bias, a high risk of bias, or an unclear risk of bias. The overall quality of a study to be high if, at least, should include four domains (either random sequence generation or allocation concealment) were rated as low-risk. Any disagreement was solved by the third author (CFF).

We used the Review Manager software (RevMan 5.2; Cochrane Collaboration, Oxford, UK).

Results

Eligible studies

A total of 143 articles were evaluated after the screening of the titles and the abstracts. After removal of duplicates (n=27), 95 did not fulfill inclusion criteria. Hence, 48 articles were assessed for full text in which 45 were excluded, resulting three RCTs papers [18], [22], [23] for quantitative assessment. Figure 1 presents the PRISMA flow diagram.

Study characteristics

All the studies were conducted in developed countries (two in the US and one in Australia), and had samples sizes ranged from 2,130 [22] to 16,608 participants [18], [23].

In all three RCTs, postmenopausal women were randomized between conjugated equine estrogens (CEE) 0.625mg or placebo, and all assessments involved specific inquiries about the frequency and/or the severity of pain. Table 1 summarizes the characteristics of included studies.

Risk-of-bias assessment

Of the three studies, one had a low risk and two had a moderate risk of bias as shown in the Figure 2.

Discussion

Our systematic review showed that ERT improved the frequency [22] as well as frequency and severity of joint pain [18,23] between baseline and 1 year of treatment with statistical significance, in accordance to some evidence which suggests that reduction in estrogen levels observed during the menopause could induce or worsen arthralgia and stiffness [13], especially in age ranged from their mid-forties to their mid-sixties, as the studied postmenopausal women. In addition, the risk of bias was moderate in two studies related to random sequence and allocation concealment and one had a low risk.

To the best of our knowledge, this is the first systematic review of RCTs that compared the effects of ERT or placebo for arthralgia in postmenopausal women, although ERT is currently indicated for management of menopausal symptoms.

Regarding frequency of pain, a study found improvement in the ERT group in comparison with placebo whose prevalence of arthralgia at baseline was 63% for both groups; and after 1 year, there was a reduction for 57% vs. 63%, respectively ($p \leq 0.001$) [22]. On the other hand, studies [18,23] assessed the frequency and the intensity of pain which seems to be related to perceived disability [25] whose findings showed pain relief in CEE group compared to placebo ($p < 0.001$). Considering the complex interaction between the networks related to pain process, we should mention the assessment of pain as a tool for better understanding persistent pain. Firstly, the chronic pain experience is shaped by a myriad of biomedical, psychosocial (e.g., beliefs, expectations, and

mood), and behavioral factors (e.g., context, responses) [26] which demands a multimodal assessment. In this case, other investigations could improve the interpretation of the effects of ERT on arthralgia, such as how pain affects the daily life or if there are factors that exacerbate or ameliorate the pain [20].

For instance, the assessment can include objective measures, e.g. Numerical Rating Scale (NRS) whose domain is a numbered scale (e.g. 0–10, 0–100) for pain intensity or Visual Analog Scale (VAS) which pain intensity uses 10 or 100 mm line, anchored by no pain and worst possible pain [26]; questions about if pain is related to morning stiffness; if arthralgia is specific to one body region; if pain is associated to weight loss or fever [8]. Besides, for non-specialists, a history of joint injury or occupational over-use preceding chronic arthralgia and investigation of secondary causes, e.g. vitamin D deficiency, liver disease and hypermobility that one may identify the likely cause must be considered, including blood testing (e.g. thyroid function, autoantibodies) [8].

Additionally, since chronic pain is not determined primarily by nociception and the intensity of chronic pain can not accurately predict from the extent or severity of tissue damage [27], it believes that pain intensity may be linked to emotional and psychosocial factors [28]. Moreover, the time frame over which pain intensity is evaluated warrants attention since only one study [22] established some period of time (e.g., the past 4 weeks) which provides important information regarding the participant's overall pain burden for a given period of time [20]. Then, we speculate if these factors may be influenced on pain intensity in RCTs.

Beyond, the menopause can be conceptualized at several levels, since key biological and social factors as body mass index (BMI), smoking, age, income, education and ethnicity can influence midlife women [29] which in turn may imply high variability [30]. Similarly, chronic pain, as a stress state, is one of the critical factors for determining depression, and their coexistence tends to further aggravate the severity of both disorders, it is important, for research and clinical practice, to assess depression, anxiety, sleep [31] and how pain affects daily activities and functional, family, and social domains [32], which were not cited and/or discussed in the included studies.

Our systematic review has some limitations. Despite of a positive effects of ERT on arthralgia as shown in this systematic review, our results should be interpreted with caution which are related in part to the available RCTs, including (i) the small number of studies; (ii) the lack of information regarding socio-demographic variables, (iii) the lack of information about previous diseases related to joints as osteoarthritis; (iv) no specific tools for evaluation of chronic pain; (v) the lack of investigation about possible factors associated to pain processing mechanisms such as pain catastrophizing, physical activity and BMI. In this sense, it is important to remark that pain experience is highly variable among individuals which involve peripheral and central differences such as sensitivity of peripheral pain receptors and emotional state, respectively [8]; besides, chronic primary pain must be recognized as pain in one or more anatomic regions that persists or recurs for longer than 3 months, associated with significant emotional distress or significant functional disability and without etiology (idiopathic) [34].

In line with these considerations, other factors, not explored in the included studies, which can either increase or reduce the pain experience and may have weighed the findings of the systematic review, since excess weight is positively related to pain [35], level of physical activity since apparently plays a protective role on joint symptoms in middle aged women [36], catastrophizing, which is a maladaptive response to pain and is one of the factors that contribute to the chronicity of some pain syndromes [37] and analgesic drug use [38].

Thus, future studies involving arthralgia and menopause should ensure rigorous methodology and report about chronic pain, considering possible physical impairment, the magnitude of the illness or pain, the disability related to pain and the behaviour / beliefs about this state.

Conclusions

The present systematic review found that ERT improved the frequency and the intensity of arthralgia in postmenopausal women. However, we recognized the limitations of the three available RCTs. Future studies about chronic menopausal-associated arthralgia should involve biological, psychosocial and behavioral dimensions that one may insight on the use of ERT for arthralgia.

Contributors

Fernanda Vargas Ferreira, Fabiana Vargas-Ferreira, Wolnei Caumo, Faustino R. Pérez-López and Maria Celeste Osório Wender worked on the conception and design. Fernanda Vargas Ferreira, Charles Francisco Ferreira, Fabiana Vargas-Ferreira and Mona Lúcia Dall'Agno worked on data collection, analysis and interpretation of data and manuscript draft. All authors read and approved the submitted manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors thank Marco Aurélio Firmino Scandalo for conducting the English review of this manuscript.

Funding

No specific funding was received for this review.

Orcid Identification

F. V. Ferreira: <https://orcid.org/0000-0002-2009-3422>

C. F. Ferreira: <https://orcid.org/0000-0002-9033-8034>

M. L. Dall'Agno: <https://orcid.org/0000-0002-5424-8090>

F. Vargas-Ferreira: <https://orcid.org/0000-0003-3567-4737>

W. Caumo: <https://orcid.org/0000-0002-4221-9487>

F.R. Pérez-López: <https://orcid.org/0000-0002-2801-416X>

M. C. O. Wender: <https://orcid.org/0000-0002-9033-8034>

REFERENCES

- [1] R.D. Treede, W. Rief, A. Barke, Q. Aziz, M.I. Bennett, R. Benoliel, M. Cohen, S. Evers, N.B. Finnerup, M.B. First, M.A. Giamberardino, S. Kaasa, E. Kosek, P. Lavand'homme, M. Nicholas, S. Perrot, J. Scholz, S. Schug, B.H. Smith, P. Svensson, J.W. Vlaeyen, S.J. Wang, A classification of chronic pain for ICD-11, *Pain*. 156 (2015) 1003–1007. doi:10.1097/j.pain.000000000000160.
- [2] D. Wang, F. Dai, X. Ning, Risk Assessment of Work-Related Musculoskeletal Disorders in Construction: State-of-the-Art Review, *J. Constr. Eng. Manag.* 141 (2015) 4015008. doi:10.1061/(ASCE)CO.1943-7862.0000979.
- [3] A.S.C. Rice, B.H. Smith, F.M. Blyth, Pain and the global burden of disease., *Pain*. 157 (2016) 791–6. doi:10.1097/j.pain.0000000000000454.
- [4] F.M. Blyth, D.G. Hoy, L.M. March, Musculoskeletal pain on the global stage: What next?, *Transl. Behav. Med.* 2 (2012) 117–119. doi:10.1007/s13142-011-0091-6.
- [5] B. Gerdle, B. Ghafouri, M. Ernberg, B. Larsson, Chronic musculoskeletal pain: Review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique, *J. Pain Res.* 7 (2014) 313–326. doi:10.2147/JPR.S59144.
- [6] J.E. Blümel, P. Chedraui, G. Baron, E. Belzares, A. Bencosme, A. Calle, L. Danckers, M.T. Espinoza, D. Flores, G. Gomez, J.A. Hernandez-Bueno, H. Izaguirre, P. Leon-Leon, S. Lima, E. Mezones-Holguin, A. Monterrosa, D. Mostajo, D. Navarro, E. Ojeda, W. Onatra, M. Royer, E. Soto, K. Tserotas, M.S. Vallejo, Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women, *Maturitas*. 75 (2013) 94–100. doi:10.1016/j.maturitas.2013.02.012.
- [7] J.E. Blümel, P. Chedraui, G. Baron, E. Belzares, A. Bencosme, A. Calle, L. Danckers, M.T. Espinoza, D. Flores, G. Gomez, J.A. Hernandez-

- Bueno, H. Izaguirre, P. Leon-Leon, S. Lima, E. Mezones-Holguin, A. Monterrosa, D. Mostajo, D. Navarro, E. Ojeda, W. Onatra, M. Royer, E. Soto, K. Tserotas, M.S. Vallejo, Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: A detailed analysis of a multinational study, *Climacteric*. 15 (2012) 542–551. doi:10.3109/13697137.2012.658462.
- [8] F.E. Watt, Musculoskeletal pain and menopause, *Post Reprod. Heal.* 24 (2018) 34–43. doi:10.1177/2053369118757537.
- [9] U. Lee, M. Kim, K. Lee, C.M. Kaplan, D.J. Clauw, S. Kim, G.A. Mashour, R.E. Harris, Functional Brain Network Mechanism of Hypersensitivity in Chronic Pain, *Sci. Rep.* 8 (2018). doi:10.1038/s41598-017-18657-4.
- [10] D. Panja, C.R. Bramham, BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown, *Neuropharmacology*. 76 (2014) 664–676. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.024.
- [11] W. Kim, S.K. Kim, Neural circuit remodeling and structural plasticity in the cortex during chronic pain, *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 20 (2016) 1–8. doi:10.4196/kjpp.2016.20.1.1.
- [12] W. Kim, S.K. Kim, J. Nabekura, Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain, *J. Neurochem.* 141 (2017) 499–506. doi:10.1111/jnc.14012.
- [13] M. Magliano, Menopausal arthralgia: Fact or fiction, *Maturitas*. 67 (2010) 29–33. doi:10.1016/j.maturitas.2010.04.009.
- [14] A.M. Malutan, M. Dan, C. Nicolae, M. Carmen, Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine changes related to menopause, *Prz. Menopauzalny*. 13 (2014) 162–168. doi:10.5114/pm.2014.43818.
- [15] K.E. Burgess, S.J. Pearson, G.L. Onambealé, Patellar tendon properties with fluctuating menstrual cycle hormones, *J. Strength Cond. Res.* 24 (2010) 2088–2095. doi:10.1519/JSC.0b013e3181aeb12b.

- [16] N.S. Stachenfeld, C. Silva, D.L. Keefe, C. a Kokoszka, E.R. Nadel, Effects of oral contraceptives on body fluid regulation., *J. Appl. Physiol.* 87 (1999) 1016–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484572>.
- [17] D.T. Felson, S.R. Cummings, Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 2594–2598. doi:10.1002/art.21364.
- [18] V.M. Barnabei, B.B. Cochrane, A.K. Aragaki, I. Nygaard, R.S. Williams, P.G. McGovern, R.L. Young, E.C. Wells, M.J. O’Sullivan, B. Chen, R. Schenken, S.R. Johnson, Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the women’s health initiative, *Obstet. Gynecol.* 105 (2005) 1063–1073. doi:10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18.
- [19] M. Gambacciani, N. Biglia, A. Cagnacci, S. Caruso, E. Cicinelli, V. De Leo, C. Di Carlo, M. Farris, A. Gambera, S. Guaschino, A. Lanzone, A.M. Paoletti, N. Russo, F. Vicariotto, P. Villa, A. Volpe, Menopause and hormone replacement therapy: The 2017 recommendations of the Italian menopause society, *Minerva Ginecol.* 70 (2018) 27–34. doi:10.23736/S0026-4784.17.04157-0.
- [20] R.B. Fillingim, J.D. Loeser, R. Baron, R.R. Edwards, Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms, *J. Pain.* 17 (2016) T10–T20. doi:10.1016/j.jpain.2015.08.010.
- [21] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement, *BMJ.* 339 (2009) b2535–b2535. doi:10.1136/bmj.b2535.
- [22] A.J. Welton, M.R. Vickers, J. Kim, D. Ford, B.A. Lawton, A.H. MacLennan, S.K. Meredith, J. Martin, T.W. Meade, Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: Randomised controlled trial, *BMJ.* 337 (2008) 550–553. doi:10.1136/bmj.a1190.
- [23] R.T. Chlebowski, D.J. Cirillo, C.B. Eaton, M.L. Stefanick, M. Pettinger,

- L.D. Carbone, K.C. Johnson, M.S. Simon, N.F. Woods, J. Wactawski-Wende, Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial, *Menopause-the J. North Am. Menopause Soc.* 20 (2013) 600–608. doi:10.1097/gme.0b013e31828392c4.
- [24] J.P.T. Higgins, P. Dadvand, J. Grellier, D. Martinez, M. Vrijheid, M. Eggesbo, M. Guxens, U. Krämer, J. Legler, D. Martínez, L. Palkovicova, E. Patelarou, U. Ranft, A. Rautio, G. Schoeters, M.S. Petersen, R. Slama, H. Stigum, G. Toft, T. Trnovec, S. Vandentorren, P. Weihe, N.W. Kuperus, M. Wilhelm, J. Wittsiepe, J. Bonde, Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified, *Int. J. Epidemiol.* 37 (2008) 1158–1160. doi:10.1093/ije/dyn204.
- [25] B. Börsbo, M. Peolsson, B. Gerdle, The complex interplay between pain intensity, depression, anxiety and catastrophising with respect to quality of life and disability, *Disabil. Rehabil.* 31 (2009) 1605–1613. doi:10.1080/09638280903110079.
- [26] E.J. Dansie, D.C. Turk, Assessment of patients with chronic pain, *Br. J. Anaesth.* 111 (2013) 19–25. doi:10.1093/bja/aet124.
- [27] J.C. Ballantyne, M.D. Sullivan, Intensity of Chronic Pain — The Wrong Metric?, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 2098–2099. doi:10.1056/NEJMp1507136.
- [28] J.A. Hashmi, M.N. Baliki, L. Huang, A.T. Baria, S. Torbey, K.M. Hermann, T.J. Schnitzer, A.V. Apkarian, Shape shifting pain: Chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits, *Brain.* 136 (2013) 2751–2768. doi:10.1093/brain/awt211.
- [29] M. Nosek, H.P. Kennedy, Y. Beyene, D. Taylor, C. Gilliss, K. Lee, The Effects of Perceived Stress and Attitudes Toward Menopause and Aging on Symptoms of Menopause, *J. Midwifery Women's Heal.* 55 (2010) 328–334. doi:10.1016/j.jmwh.2009.09.005.
- [30] D. Anderson, M.K. Melby, L.L. Sievert, C.M. Obermeyer, Methods used in

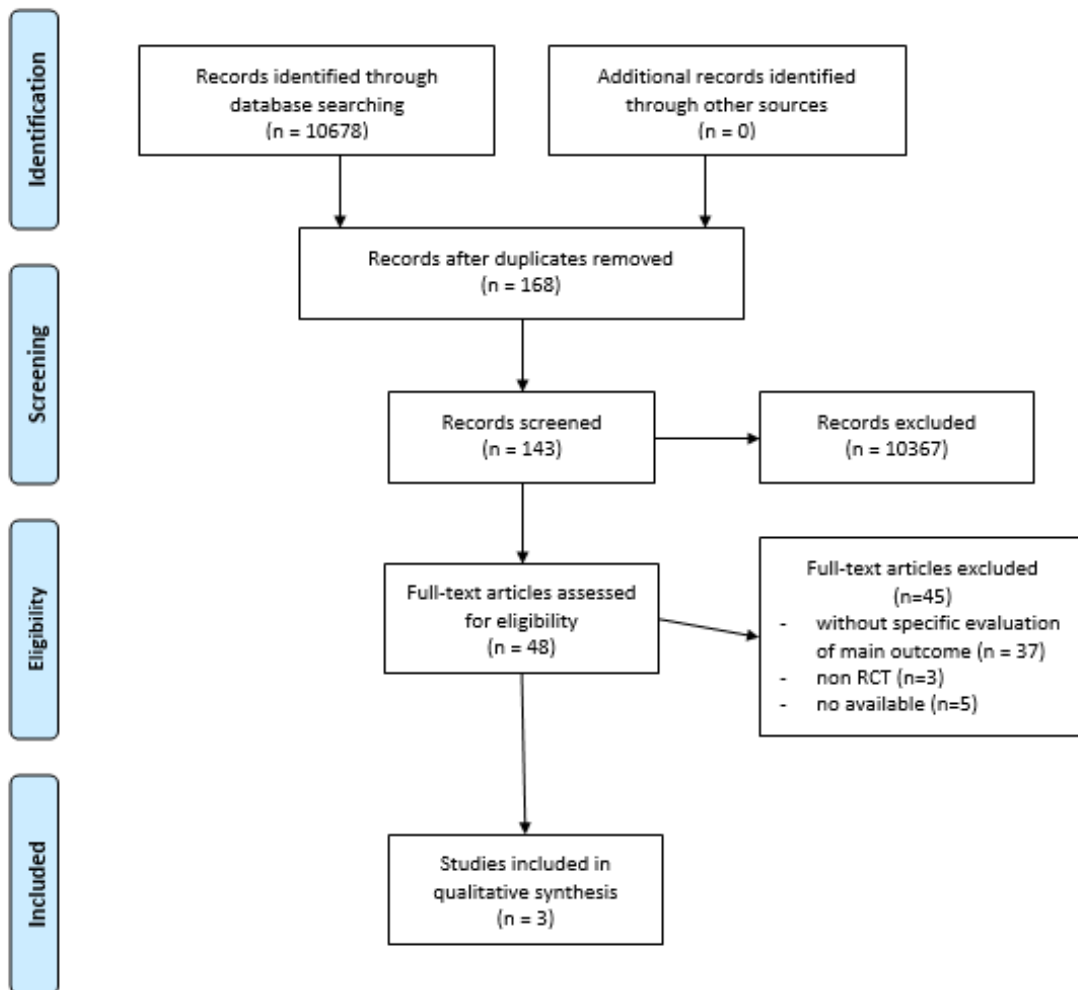
- cross-cultural comparisons of psychological symptoms and their determinants, *Maturitas*. 70 (2011) 120–126. doi:10.1016/j.maturitas.2011.07.014.
- [31] L. Conboy, A. Domar, E. O’Connell, Women at mid-life: Symptoms, attitudes, and choices, an internet based survey, *Maturitas*. 38 (2001) 129–136. doi:10.1016/S0378-5122(00)00211-5.
- [32] W. Caumo, L.S. Ruehlman, P. Karoly, F. Sehn, L.P. Vidor, L. Dall-Agnol, M. Chassot, I.L.S. Torres, Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population, *Pain Med*. 14 (2013) 52–61. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01528.x.
- [33] R. Staud, The important role of CNS facilitation and inhibition for chronic pain, *Int J Clin Rheumtol*. 8 (2013) 639–646. doi:10.2217/ijr.13.57.
- [34] K.C. Fleming, M.M. Volcheck, Central sensitization syndrome and the initial evaluation of a patient with fibromyalgia: a review, *Rambam Maimonides Med J*. 6 (2015) e0020. doi:10.5041/RMMJ.10204.
- [35] P. Przekop, M.G. Haviland, K.R. Morton, K. Oda, G.E. Fraser, Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia, *Pain Med*. 11 (2010) 1698–1706. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.00988.x.
- [36] G. Peeters, K.L. Edwards, W.J. Brown, A.L. Barker, N. Arden, A.C. Redmond, P.G. Conaghan, F. Cicuttini, G.D. Mishra, Potential effect modifiers of the association between physical activity patterns and joint symptoms in middle aged women, *Arthritis Care Res*. (2017). doi:10.1002/acr.23430.
- [37] F. Sehn, E. Chachamovich, L.P. Vidor, L. Dall-Agnol, I.C. Custodio de Souza, I.L.S. Torres, F. Fregni, W. Caumo, Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale, *Pain Med*. 13 (2012) 1425–1435. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x.
- [38] W. Caumo, A. Deitos, S. Carvalho, J. Leite, F. Carvalho, J.A. Dussan-

Sarria, M.D.L. Tarrago, A. Souza, I.L.D. Torres, F. Fregni, Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology, *Front. Hum. Neurosci.* 10 (2016) 15. doi:10.3389/fnhum.2016.00357.

Figure Captions

Figure 1. Flow diagram of study selection. RCTs: Randomized controlled trials.

Figure 2. Assessment of risk of bias in included RCTs



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barnabei et al			+	+	+	+	
Chlebowski et al	+	+	+	+	+	+	+
Welton et al			+	+	+	+	

Table 1. Baseline characteristics of postmenopausal women in the included randomized controlled trials

Author Year Country	<i>n</i>	Inclusion criteria	Study group <i>n</i> Age(mean±DP) Drug and dosage Time Route	Control Group <i>n</i> Age(mean±DP) Drug and dosage Time Route	Instruments	Periods of evaluation (months)	Main results	Effect size and crude or adjusted association results with 95% CI
BARNABEI et al 2005 The USA	16,608	Women, 50– 79 years old, intact uterus	8506 63.3(±7.1) years CEE 0.625mg/day + MPA 2.5mg/day 5.6 years Oral	8102 63.3(±7.1) years Placebo 5.6 years Oral	Symptoms checklist for WHI (included joint pain or stiffness): presence or not; symptom severity on a 4- point scale (no, mild, moderate and severe)	0, 12	At baseline, moderate / severe joint pain or stiffness were reported by 3724 women (68.4%) whose prevalence was associated with increasing age ($p < 0.001$). After 1 year, the number of symptomatic women presented relief of, respectively, CEE and placebo groups, 1741(47.1%) and 1639(38.4%), OR 1.43, 95%CI 1.24–1.64, $p < 0.001$.	The type I error rates were controlled separately for the symptomatic and asymptomatic women by using Bonferroni corrected α .

<p>WELTON et al. 2008 Australia</p>	<p>2,130</p>	<p>Women, 50-69 years old, intact uterus or subtotal hysterectomy</p>	<p>1043 63.8 (±4.4) years CEE 0.625mg/day + MPA 2.5mg/day or 5mg/day 1 year Oral</p>	<p>1087 63.8 (±4.4) years Placebo 1 year Oral</p>	<p>Specific questionnaire with 28 item symptoms, included aching joints or muscles (presence of symptoms occurred in the past four weeks)</p>	<p>0, 12</p>	<p>At baseline, participants from CEE and placebo groups, respectively, showed prevalence of joint pain of 63%. At one year, women from CEE group reported less symptoms of aching joints and muscles than those randomized to placebo, 57% vs. 63%, respectively with an adjusted difference at 1 year (95%CI) -7 (-11 to -2), $p \leq 0.001$.</p>	<p>The significance of the effect of combined ERT on individual outcomes at 1 year by using Bonferroni corrected α.</p>
---	--------------	---	--	---	---	--------------	--	---

<p>CHLEBOWSKI et al. 2013 The USA</p>	<p>10,739</p>	<p>Women, 50–79 years old, hysterectomy</p>	<p>5248 50–79 years CEE 0.625mg/day 6 years Oral</p>	<p>5377 50–79 years Placebo 6 years Oral</p>	<p>Specific questionnaire with joint pain categorized by presence (yes/no) and severity (mild, moderate, severe)</p>	<p>0, 12</p>	<p>At baseline, prevalence of arthralgia was closely comparable in the CEE and placebo groups (respectively, 4052(77%) and 4128(76.8%) (p=0.59). Considering moderate intensity, 1235(23.5%) women in CEE vs. 1271(23.6%) in placebo group; severe was reported by 436(8.3%) in CEE and 422(7.9%) in placebo (p=0.82) The mean(SD) of severity score were, respectively, 1,17(±0.87) and 1.16(±0.87). At 1 year, the presence of joint pain was 3645(76.3%) for CEE and 3875(79.2%) for placebo (p<0.001); moderate intensity was 1136(23.8%) for CEE and 1191(24.3%) for placebo; severe intensity was 370(7.7%) and 448(4.2%) (p=0.001). The mean(SD) of severity score changed to, respectively, 1,16(±0.87) and 1.22(±0.88) (p<0.001).</p>	<p>Adjusted linear regression models incorporating age, BMI and WHI calcium and vitamin D supplementation trial participations.</p>
---	---------------	---	--	--	--	--------------	--	---

Legend: CEE – Conjugated equine estrogens. WHI – Women’s Health Initiative. CI – Confidence Interval. OR – Odds Ratio

9. ARTIGO CIENTÍFICO 2

Periódico: *Frontiers in Human Neuroscience*

Fator de Impacto: 2.871 / 2017

Conditioned pain modulation is not altered by menopausal status neither to arthralgia in climacteric women: cross-sectional study

Fernanda Vargas Ferreira^{1,4*}, Charles Francisco Ferreira¹, Mona Lúcia Dall'Agno¹, Vinícius Souza dos Santos^{3,4}, Maxciel Zortea^{3,4}, Faustino R. Pérez-López², Wolnei Caumo^{3,4}, Maria Celeste Osório Wender^{1,5}

¹*Post-Graduate Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

²*Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain; Department of Obstetrics and Gynecology, Lozano-Blesa University Hospital, Zaragoza, Spain*

³*Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

⁴*Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil*

⁵*Gynecology and Obstetrics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil*

***Correspondence:**

Fernanda Vargas Ferreira

fernandaferreira@unipampa.edu.br

Word/Figure count: Abstract: 310 words. Manuscript: 4683 words. Number of figures: 1 figure. Number of tables: 3 tables. References: 102.

ABSTRACT

Chronic menopausal-associated arthralgia has been a climacteric complaint, remaining its mechanism not entirely understood. Given the complex relationship between pain endogenous modulatory systems and gonadal hormones in the female, we examined the potency of descending pain inhibitory system in pre- and postmenopausal women, considering the Conditioned Pain Modulation Task (CPM-task). This test was to immerse their non-dominant hands in cold water (0 – 1°C) to demonstrate a heterotopic nociceptive stimulus. The change on Numerical Pain Scale (NPS0-10) during CPM-task was the primary outcome. We also assessed the CPM-task according to menopausal status, considering covariates (e.g. persistent arthralgia, depressive and anxiety symptoms, physical activity, pain catastrophizing, sleep quality, functional pain scale and serum brain-derived neurotrophic factor - BDNF). We included 97 women (40/55 years old) classified in pre- (n=49) or postmenopausal (n=48) periods. The median CPM [95%CI] of pre-menopausal was -1.32[-1.64--0.32] and for postmenopausal women -1.00[-1.66--0.53] (p=0.334). No significant differences were found for CPM-task between groups. A Mixed Linear Model with fixed effects followed by the Bonferroni correction for multiple post hoc comparisons revealed significant relationship between menopausal status, covariates (years of education, arthralgia, MRS, BDNF, BP-PCS and BDI-II) and the dependent variable (CPM-task) (Chi squared= 20.33; Df= 7; p= 0.005), with a small effect size (Cohen's $f^2=0.233$). Analysis of fixed effects for the CPM-task exhibited a significant association with BDNF (p=0.002), BP-PCS (p=0.006) and MRS (p=0.004). The efficiency in the CPM-task between groups suggests an antinociceptive profile and that chronic menopausal-associated arthralgia involves reorganization in the CNS and in the descending modulatory system, without menopausal status influence. Besides, pre-menopausal women presented climacteric symptoms and greater analgesic drug use, which may imply hormonal fluctuation and higher levels of pain intensity, respectively. Further research on chronic pain in middle-aged women is required to understand the relationship among ovarian hormones, pain processing, descending pain modulatory system and BDNF.

Keywords: BDNF; CPM-task; Gonadal hormones; Menopause; Pain catastrophizing.

INTRODUCTION

Chronic pain (CP) is a picture of a dysfunction in the nociceptive system despite an evident tissue or somatosensory system lesion. It is associated with emotional distress, sleep disorders, pain catastrophizing and functional disability (Fleming and Volcheck, 2015). Extensive literature show that females are prone to present CP compared to male (Hassan et al., 2014; Meriggiola et al., 2012; Popescu et al., 2010) probably due to central sensitization (CS) that underlies pain hypersensitivity, allodynia, and enhanced temporal summation (Woolf, 2011). Besides genetic, anatomical, physiological, neuronal, psychological and social factors lack data about the underpinning mechanisms involved in the relationship between gonadal hormones and pain across age in female. Also, it persists a gap about the mechanisms involved in the neuroplasticity of the pain endogenous modulatory systems along the woman's life (Bartley and Fillingim, 2013; Pieretti et al., 2016).

The lack efficiency of the pain endogenous inhibitory system is a determinant in the pathophysiology of CP. In humans, the paradigm of conditioned pain modulatory test (CPM) permits to assess the potency of descending pain inhibitory system. The main difference between CPM and the diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) is that the CPM test is applied to human to assess how a perceived pain severity to a prior test stimulus (TS), during and after the application of a stimulus, denominated as the conditioned stimulus (CS) (Pud et al., 2009) illustrated by the cold pressor test (CPT) which is often used due to reliability and validity (Lewis et al., 2012) and is suggested to be a method that mimics the effects of chronic conditions effectively (Mitchell et al., 2004).

Therefore, the CPM refers to the reduction in perceived pain intensity for the TS following application of the CS. If the test detects a deficiency in the CPM, it indicates impairments in these central systems. While at present the DNIC is used in translational research, it refers to a test paradigm of the inhibitory mechanism, when a heterotopic nociceptive stimulus inhibits pain, that is, a test performed to "a pain inhibits pain" (Pud et al., 2009). Historically, CPM was investigated in rats by Le Bars et al. (Le Bars et al., 1979; Bars et al., 1979), who displayed a spino-bulbo-spinal loop, with inhibition of spinal and trigeminal wide dynamic range neurons during a remote noxious conditioning stimulus (Le Bars and Willer, 2002). CPM may also include descending inhibitory projections from anterior cingulate cortex (AAC) and the periaqueductal grey (PAG) (Youssef et al., 2016).

A systematic review pointed to higher DNIC effect in males compared with females (Popescu et al., 2010), although, factors such as methodology (Popescu et al., 2010) and gonadal hormones, especially estradiol (E_2) whose high levels in the ovulatory phase apparently produces a more effective pain inhibition (Rezaii et al., 2012) may alter this effect. Moreover, several hormones in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis are markers of ovarian aging (Buster, 2005) which reflects on climacteric symptoms such as hot flushes and arthralgia (Magliano, 2010); a prone to depressive symptoms in women (Kessler, 2003) which may attend with CP (Dueñas et al., 2016), an anxious-depressive state which may increase the experience of pain (Xu and Yaksh, 2011) and shared cortical regions such as

anterior cingulate cortex (ACC) and neurobiological networks among CP, depression and anxiety may imbalance the descending pain modulation (Zhuo, 2016).

As chronic arthralgia is as a common complaint by climacteric women which presents both mechanisms, central and peripheral, respectively, the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) secretion which is associated with pain processing (Sikandar et al., 2018) and receptors estrogen- α / β in the cartilage of human joints (Chen et al., 2017), a dysfunctional pain endogenous inhibitory system may be involved considering the relationship among gonadal hormones, pain and BDNF signaling which is fundamental for proper functioning of neurons (Mariga et al., 2017), and merges with the descending modulatory system (Deitos et al., 2015).

The aim this cross-sectional exploratory study was to assess the function of the descending pain modulatory system by the change on Numerical Pain Scale (NPS0-10) (primary outcome) among pre-and postmenopausal women with or without chronic arthralgia. Also, the relationship among CPM-task according to menopausal status, considering the effect of the following covariates: persistent arthralgia, depressive and anxiety symptoms, physical activity, catastrophizing, sleep quality, functional pain scale and BDNF serum levels. We hypothesized post-menopausal period prone women to have a weakness in the pain descending modulatory system function.

MATERIALS AND METHODS

This exploratory study was performed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre in Porto Alegre, Brazil from February 2015 to July 2017 according to the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) recommendations. The study protocol was approved by the Institutional Review Board (CAAE: 39790914400005327) at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and conducted according to the Declaration of Helsinki (Resolution 466/2012 of the National Health Council). All subjects provided written informed consent for their participation. We conducted a CPM-task protocol and collected behavioral measurements (i.e., several pain assessments) and clinical scales validated in the Brazilian population to provide baseline data.

Design Overview, Settings, and Participant

We recruited women without clinical diseases through local media whose inclusion criteria: (a) age range between 40 and 55 years, (b) with chronic menopausal-associated arthralgia (at minimum, 6 months), (c) Numeric Pain Scale (NPS) ≥ 4 , (d) pain-free controls, (e) pre- (with regular menstrual cycles) and postmenopausal (menopause status ≤ 10 years), (f) without any hormonal treatment (eg., hormonal therapy, hormonal contraceptives). Those with a rheumatologic, neurologic, endocrine, autoimmune and infectious diseases (eg., HIV), a clinically significant or unstable medical or psychiatric disorder, a history of alcohol or substance abuse in the past six months, a current pregnancy and a hormonal therapy use were excluded.

They were interviewed for determining their eligibility and categorized according to the menopausal status by the Stages of Reproductive Aging Workshop +10 criteria (Harlow et al., 2012).

Minimum sample size was estimated by The WinPEPI (PEPI-for-Windows, version 11.65), considering the CPT as CPM-task in healthy women with a regular menstrual cycle and in postmenopausal period described by study. The Standard Deviation (SD) for CPT between women with menstrual cycle or amenorrhea were, respectively, 23.4 and 24.8 (Tousignant-Laflamme and Marchand, 2012). Expecting a difference of 20 units with a power of 90% and 10% of losses, it would be necessary 48 women in each group, totalizing 96 women (Figure 1).

Instruments and Assessments

The tools were validated in the Brazilian population and the participants' baseline data included the Beck Depression Inventory II (BDI-II) whose classification are minimum/no depression (0-13), mild (14-19), moderate (20-28) and severe (29-63) (Gomes-Oliveira et al., 2012), the Beck Anxiety Inventory (BAI) whose score between 0-7, 8-15, 16-25 and 26-63 represented minimal, mild, moderate and severe anxiety, respectively (Beck et al., 1988), the Short-form International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) which evaluates the physical activity level in sedentary, irregularly active, active, and very active (Scholes et al., 2016), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) which categorizes as good (score 0-4), bad (score 5-10) or sleep disorder (scores higher than 10) (Bertolazi et al., 2011), the

Profile of Chronic Pain: screen for a Brazilian population (B-PCP: S) whose scales evaluate pain severity (four items; possible score range of 0-32), interference (six items; possible score range of 0-36), and emotional burden (five items; possible score range of 0-25) (Caumo et al., 2013), the Brazilian Portuguese Pain-Catastrophizing Scale (BP-PCS) whose total scores range from 0-52 (Sehn et al., 2012), the intensity of pain was measured by the Numeric Pain Scale (NPS) whose values ranged from no pain (zero) to maximum pain (10) (Breivik et al., 2008), diagnoses of psychiatric disorders were performed according to the criteria of the physician interviewer using the M.I.N.I International Neuropsychiatric Interview (Amorim, 2000), Lequesne-algofunctional Index for osteoarthritis of the lower extremities (Marx et al., 2006) and a semi structured questionnaire to collect data and assessed lifestyle, habits and comorbidities. The flowchart and sequence of assessments is presented in Figure 1.

-----Figure 1-----

Outcomes

The primary outcome was the change on Numerical Pain Scale (NPS0-10) during the CPM-task among pre-and postmenopausal women with or without chronic menopausal-associated arthralgia. The secondary outcomes were the relationship with CPM-task according to menopausal status, considering the effect of the following covariates: persistent arthralgia, depressive and anxiety symptoms, physical activity, catastrophizing, sleep quality, functional pain scale and BDNF serum levels. The CPM-task is explained below.

a) blood drawn for biochemical markers (eg. Estradiol – E₂, Follicle-stimulating hormone – FSH) and serum BDNF before starting the assessments. Materials were obtained in plastic tubes and centrifuged for 10 minutes at 4500 rpm at 4°C. Serum was frozen at –80°C until further analyses. Serum concentrations were determined using BDNF (R&D System-Quantikine[®], range of detection = 62.5-4000pg/mL), according to the manufacturers' instructions.

To control for a potential bias of sex hormones on pain responses, all pre-menopausal women were tested during days 1 to 3 of their menstrual cycles and postmenopausal women were assessed at their convenience. This time frame allowed us to compare pain perception while all groups have comparable gonadal hormone levels, since the ovulatory phase has been associated with enhanced pain inhibition (Tousignant-Laflamme and Marchand, 2009).

The first day of menses was considered as day 1 of the menstrual cycle, which was obtained by self-reporting and confirmed by blood sampling. Besides, all the participants were asked to abstain from alcohol and coffee consumption, as well as analgesic drug use in the 24 hours preceding the assessments.

b) The Quantitative Sensory Testing (QST) was used through the method of limits with a computer Peltier-based device thermode (30×30 mm) to assess HPT whose thermode was attached to the skin on the ventral aspect of the midforearm, and the temperature was increased at a rate of 1 °C/s, from 30°C to a maximum of 52 °C, which primarily incites C-nociceptive afferents. Participants were asked to press a button as soon as the sensation of heat began at the heat detection threshold and as soon as the stimulation became painful (HPT). An average of three assessments for each threshold test was considered (interstimulus interval of 40 s, each one with a slight repositioning of the thermode to avoid the sensitization of skin receptors) (Schestatsky et al., 2011).

c) The CPM protocol is expressed by the reduction painfulness of the TS induced by the application of the CS. Participants were asked to discontinue the temperature rise when experiencing a pain intensity of 6 (HPT60, in °C) on the NPS (from 0 to 10; NPS (0-10)). The CS was intense pain induced by cold which was reached by immersing the nondominant hand in cold water (zero to 1 °C) for at least one minute whose temperature was kept by a thermostat. The QST was introduced after 30s of cold-water immersion. The CPM was calculated by the difference between the pain score on NPS (0-10) QST during cold water immersion (QST + CPM) at the temperature of the point at which participants felt 6/10 on the NPS scale. Each CPM protocol was repeated three times (with intervals between them) for each evaluation, and their mean was considered for the final analysis.

If the participants did not relate a reduction or report an increase in their pain score during the CPM-task, the descendent modulatory systems were considered to have failed to modulate the nociceptive response. For the data analysis, non-responders showed a difference in the value on NPS, HPT1–HPT0, of zero or higher, and for responders, these values were lower than zero (Botelho et al, 2016).

Statistical Analysis

To summarize the main characteristics of the sample we used traditional descriptive statistics (mean \pm standard deviation [SD] or median and 95% Confidence Interval [CI]) and performed Shapiro-Wilk tests to evaluate a normal distribution. Student's t test or Mann-Whitney for independent samples and Chi-Squared or Fisher's exact tests were used to compare continuous and categorical variables between pre-and postmenopausal women, respectively.

A Mixed Linear Model with fixed effects included CPM-task as a dependent variable, menopausal status as the factor and persistent arthralgia, depressive and anxiety symptoms, physical activity, pain catastrophizing, sleep quality, functional pain scale and BDNF serum levels as covariables. We used Bonferroni's Multiple Comparison Test to adjust the differences for multiple comparisons.

A linear regression model with stepwise method was used to evaluate potential contributions of covariables (menopausal status, BP-PCS, BDNF, arthralgia, BDI-II, years of education and MRS) on CPM-task in order to build a model, with the final model selected on a best-fitting basis. Only the variables, mentioned previously, with $p < 0.05$ were kept in the regression model.

We used the Cohen's f^2 for the measurement of effect size as proposed by Cohen (1988): small (0.10), medium (0.25) and large (0.40). Data was analyzed using SPSS, version 18.0 [SPSS, Chicago, IL] and significance was set at 5% for all analysis.

RESULTS

A total of 97 women (pre-without arthralgia: n=20, pre-with arthralgia: n=29, postmenopausal without arthralgia: n=19, postmenopausal with arthralgia: n=29) was included in this study. The median age [95%CI] of pre-menopausal women was 45.00[44.56–46.50] years and 50.73[49.70–51.76] for postmenopausal group ($p < 0.001$). Postmenopausal women displayed greater FSH and lower E_2 , in relation to pre-menopausal group ($p < 0.001$ for both). Moreover, analgesic drug use was higher in pre-menopausal group ($p < 0.001$) (Table 1).

-----Table 1-----

A mixed linear model in which the dependent variable was CPM-task, menopausal status (pre- and postmenopausal) as the factor and the covariables were years of education, arthralgia, MRS, BDNF, BP-PCS and BDI-II was used in this study. The model showed significant relationship between factor, covariates and the dependent variable (Chi squared= 20.33; Df= 7; $p = 0.005$), consisting of a small effect size (Cohen's $f^2 = 0.233$). The analysis of fixed effects for the CPM-task showed a significant association with BDNF ($p = 0.002$), BP-PCS ($p = 0.006$) and MRS ($p = 0.004$) (Table 2). The factor menopausal status did not exhibit a significant effect ($p = 0.822$).

-----Table 2-----

In Table 3, we analyzed the influence of each covariable that was significant in the mixed-model analysis in order to determine its contribution to the CPM-task measure. The Model 3, which includes BDNF, MRS and BP-PCS was the most adequate model ($F = 6.38$; $p = 0.001$) which explained 17.1% of the variance of the CPM-task ($R^2 = 0.171$).

-----Table 3-----

DISCUSSION

This study did not confirm our hypothesis that the pain descending modulatory system function was likely to be dysfunctional in postmenopausal women compared to pre-menopausal group. Secondly, the serum BDNF and MRS revealed an inverse relationship with CPM-task independent of the menopausal status; and a direct association between CPM-task and the BP-PCS. Finally, according to linear regression, BDNF, MRS and BP-PCS had an influence on CPM-task.

The main finding showed that CPM-task was functional between the groups, regardless menopausal status, similarly to a previous study (Tousignant-Laflamme and Marchand, 2012); as well as with or without chronic arthralgia. Contrary to our expectation, since biologic factors as gonadal hormones, particularly estrogen, have been involved in pain processing through modulatory effects on gamma aminobutyric acid (GABA) receptors and μ opioid receptors (Aloisi, 2003) and apparently low levels of E₂ increase pain sensitivity (Hellström and Anderberg, 2003; LeResche et al., 2003), as well as, show a pronociceptive action (Smith, 2006), postmenopausal women did present an equivalent efficacy compared to pre-menopausal women, despite postmenopausal were older than premenopausal group, which may suggest that any age difference did not affect the CPM-task.

On a physiological perspective, it is important to mention that postmenopausal women still present E₂, since adrenal androgens act as the primary source of estrogens across the menopausal period (Kim et al., 2017). Regarding arthralgia and menopausal status, aromatase inhibitors (AIs) may induce arthralgia which is commonly postulated to estrogen deprivation, although, the mechanism remains not elucidated (Niravath, 2013). On the other hand, in our study, premenopausal women presented greater analgesic drug use and climacteric symptoms, assessed by MRS, which suggest that a gonadal fluctuation and an ovarian function reduction may be occurring in this group, influencing the CPM-task results. Likewise, when comparing menopausal symptoms in women aged 44-55 years (pre, n=921; peri, n=418; post, n=546), study showed the quantity of symptoms (total 21) doubled from a mean number of 2.1 (\pm 3.24) in premenopausal to 4.2 (\pm 3.7) in perimenopausal, and then declined to 2.6 (\pm 3.71) in postmenopausal women, indicating 2.3- to threefold increased risk of reporting more symptoms including aches or joint stiffness, in those women with cycle hormonal fluctuations and gonadal hormones instead pre-menopausal women (Ho et al., 2003). Moreover, studies suggest that a sudden decline in the estrogen level (Ho et al., 1999) or after abrupt hormonal therapy (HT) withdrawal (Ockene et al., 2005) promotes arthralgia more strongly than simply a low estrogen state, as is seen in postmenopausal women (Ho et al., 1999).

This finding related to the primary outcome may be explained by the demographic and clinic characteristics such as physical activity (PA) since most of pre- and postmenopausal women were physically active. The PA may be a factor influencing CPM response due to an enhanced pain inhibition during this paradigm test, whereas greater sedentary behavior and lower levels of light PA were associated with a less efficient CPM-task (Naugle et al., 2017). Similarly, study whose participants accumulated at least 150 min of PA / week displayed a CPM

response (Umeda et al., 2016). Evidence concerning PA and CPM-task in postmenopausal women have no found differences between active or inactive behavior (Adrian et al., 2015), in contrast to study with young women in which moderate-to-vigorous PA was positively related to a functional pain descending modulatory system (Shiro et al., 2017).

Even though this relationship between CPM-task and PA remains not entirely elucidated, it possibly elapses activation of brain areas involved in pain modulation such as PAG and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (Ellingson et al., 2012; McLoughlin et al., 2011) as well as regular PA may dampen the excitability of central neurons, measured by phosphorylation of the NR1, subunit of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, shifts neuroimmune signaling in the central nervous system (CNS), and raises release of endogenous opioids and serotonin in the brainstem pain inhibitory pathways (Bobinski et al., 2015; Brito et al., 2017). In this manner, regular PA, apparently, can prevent the development of CP and modulate physiological changes in the CNS (Law and Sluka, 2017).

Additionally, descending pain control may be compromised by disturbed sleep (Eichhorn et al., 2017), although, the relationship remains poorly understood. Our findings demonstrated that most of women presented a good sleep quality, which can have contributed to CPM response. Studies suggest that chronic insufficient sleep may be one pathway through which central pain-modulatory circuits deteriorate, thereby contributing to chronic pain (Simpson et al., 2018), increases the risk for new-onset cases of CP in pain free individuals, worsens the chronic musculoskeletal pain and influences daily fluctuations in clinical pain (Finan et al., 2013) and may trigger glial overactivation and subsequent low-grade neuroinflammatory state, characterized by high levels of BDNF, interleukin 1 beta (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), which in turn increases the excitability of the central nervous system neurons through mechanisms like long-term potentiation and increased synaptic efficiency (Nijs et al., 2017).

In our study, postmenopausal women displayed higher years of education in relation to premenopausal group. A possible explanation could be educational level which has been gestated as a badge for cognitive, affective and behavioral factors (e.g. maladaptive coping) could affect the experience of pain (Pincus et al., 1998). In this sense, low education and maladaptive psychosocial processes such as life stress reveal supra-additive effects in predicting poor health outcomes, which, in turn, may predispose to negative cognitive and affective states (Gallo and Matthews, 1999). Further, since descending facilitatory pathways deflect from brain areas that regulate cognitive and emotional reactions, such as the limbic system and these feedbacks can modulate the descending pathways (Zusman, 2002), we suggest that the educational level of our pre-and postmenopausal women may have strengthened descending nociceptive inhibition of the CNS.

Another plausible explanation may be linked between the neurotransmitter tone and estrogen levels since, apparently, this could influence the amount of further activation or deactivation possible in response to an experimental stimulus (Smith, 2006). As CPM-task was efficient for both groups, we may suppose that other mechanisms related to descending pain modulatory system, apart the DNIC-effect, may underlie the hormonal influences on pain and could have subsidized this finding.

Besides, the extent of CPM response may vary among individuals and a proportion of pain-free healthy people have exhibited diminished or no CPM effect (Ge et al., 2004; Liebano et al., 2011), apart from intrinsic factors such as genetics (Popescu et al., 2010).

A significant relation between CPM response and BDNF, BP-PCS and MRS whose effect size were small, was observed. We theorize that, despite the effect size, these findings show an intrinsic exchange between the modulation of the excitatory/inhibitory pathways and the BDNF secretion, which acts as a biomarker in neuroplasticity. The inverse relationship between the function in the descending pain modulatory system and BDNF found in this study suggests an inhibitory pronociceptive pain modulation profile or either a facilitatory pronociception pathway (Yarnitsky, 2015) in accordance with studies (Caumo et al., 2016; Dussán-Sarria et al., 2017; Pud et al., 2009).

BDNF is a major regulator of activity-dependent plasticity at excitatory synapses in the mammalian CNS (Leal et al., 2015) and can be produced by a kind of cells such as sensory neurons, motor neurons, immune cells (e.g. leukocytes that produce BDNF as communication molecule), microglia and astrocytes (Nockher and Renz, 2006). BDNF is implicated in spinal nociception and pain overwhelmingly and inducer of synaptic facilitation and central sensitization-like mechanisms (Garraway and Huie, 2016). Besides, it presents a dependent neuronal plasticity in the ACC which is involved in the affective-emotional aspect of pain, an important mechanism for the development and maintenance of the emotional aspect of CP (Thibault et al., 2014).

Moreover, based on animal data, low doses of BDNF would have pronociceptive effects; while high doses of BDNF, antinociceptive effects (Merighi et al., 2008), however, evidence suggests that BDNF levels may be affected by hormonal status (Begliuomini et al., 2007), age (Lommatzsch et al., 2005), gender (Wei et al., 2017), physical activity (Zoladz and Pilc, 2010), aging (Budni et al., 2015) and psychiatric disorders (Nagahara and Tuszynski, 2011). Besides, as the main source related to circulating BDNF is produced in the CNS (Rasmussen et al., 2009) it suggests that changes in peripheral BDNF levels are associated with clinical outcome implicated to neuroplasticity which allow to theorize about their relationship (Caumo et al., 2016). Our finding endures the hypothesis that the chronic pain induces reorganization in circuits involved in pain processing at cortical and in descending pain modulatory system (Botelho et al., 2016).

Additionally, as CPM-task presented a negative association with MRS which includes somatic, psychological, and urogenital symptoms, which mechanisms possibly involve the reduced ovarian production (postmenopausal women) or fluctuation (premenopausal women) of E₂ (Baber et al., 2016), we may propose some theoretical considerations since this was an exploratory study.

The climacteric-related symptoms have been linked to chronic stress (Katainen et al., 2018), specifically with blood cortisol levels which are regulated by the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis (Hannibal and Bishop, 2014) in which chronic pain is associated with decreased cortisol secretion and weakened HPA-axis responses (Katainen et al., 2018). Besides, as pain responsiveness is connected on HPA-axis activity, peripheral and central immune system, spinal and supraspinal mechanisms, and the reactivity of the autonomic nervous system

(ANS), which has been found to be associated with pain sensitivity and pain tolerance (Zouikr et al., 2016), we suggest that these relationships (dysregulation of the HPA-axis and hormone homeostasis, as well as central sensitization) may underlie our finding.

The scientific literature demonstrates that HPA-axis hypoactivity usually found in chronic pain (Maletic, 2009; Rief et al., 2010) may be partly masked by anxio-depressive disorders which typically are related to hypercortisolemia (Maletic, 2009; Vreeburg et al., 2009), which in turn suggest a link among HPA-axis dysfunction, chronic pain and menopause symptom severity. Mood disorders related to climacteric period (e.g. irritability and depressive symptoms) can worsen somatic complaints, although a cross-sectional design does not allow the inference of a cause-effect relationship among these factors. Thus, in this study, we investigated anxio-depressive symptoms because these can disengage the descending pain modulatory system, HPA-axis and the neuroplasticity mediators such as BDNF.

Considering the effects of the stress response on middle-aged women, which are reflected across other endocrine axes (e.g. hypothalamic-pituitary-thyroid – HPT, hypothalamic-pituitary-gonadal – HPG, hypothalamic-pituitary-somatotropic – HPS, and hypothalamic-pituitary-prolactin – HPP), whose main functions are the maintenance of homeostasis and promoting adaption to external and internal processes (McEwen and Wingfield, 2003). Chronic pain and climacteric symptoms, which may alter neurotransmitter concentrations in supraspinal brain areas by HPA-axis hypofunction, inhibit descending antinociceptive pathways by modulation of descending serotonergic and noradrenergic signals from the brainstem, regulating nociceptive processing at the spinal level (Wippert and Wiebking, 2018). This regulation, in addition to the ovarian sex hormones (e.g. E₂) influence, are thought to induce neuroplasticity in the CNS primarily by modulating dendritic spine and synapse density in limbic areas such as the hippocampus and amygdala (Cooke and Woolley, 2005; Micevych and Christensen, 2012). These areas mediate emotional processing (Catenaccio et al., 2016), and the CPM-task also activates the same limbic structures, explaining the possible relation between MRS and CPM-task found in this study.

A direct relation between BP-PCS and CPM-task was observed in our study. Pain catastrophizing affects negatively the experience of pain, and range from interpersonal to neurophysiological, behavioral coping, CNS mechanisms, and physiological responses to pain (Quartana et al., 2009). BP-PCS was positively associated with CPM-task possibly due to women seem to present greater activation in brain area believed to be related to emotional responses in contrast to men whose areas are identified with the somatosenses (e.g. primary and secondary somatosensory cortices) (Derbyshire et al., 2002). Besides, affective processes can modulate pain, whose effects seem to involve forebrain regions (e.g. ACC, amygdala, insula, hypothalamus), the PAG and the rostral ventromedial medulla (RVM) (Rhudy, 2009). It also may affect the menopausal-associated arthralgia and the descending pain modulatory system throughout multiple systems of complex anatomical circuitry that link cortical responses to pain with top-down processes that modulate pain (Goodin et al., 2009; van Wijk and Veldhuijzen, 2010).

This study had some limitations: Firstly, the present study reported a cross-sectional analysis, which could not be used to infer causality and should be construed carefully. Secondly, the current sample is rather homogeneous and future research should address heterogeneous sociodemographic samples. Thirdly, psychiatric disorders can not have been properly controlled. A total of 37.18% (18/97) of participants presented mental ailments. Fourthly, although we investigated the use of analgesic medication, it was not fully addressed by our trial (e.g. type of analgesic prescribed, number of analgesics per day/week). Premenopausal group exhibited climacteric symptoms, probably due to aging and early menopausal transition, and greater analgesic drug use, which suggest the influence of or gonadal fluctuation or higher pain severity, reducing the possible difference in the CPM-task, in relation to the postmenopausal women. Fifthly, the measurement of PA was limited to one week which may not reflect the women's behavior and depends on the participant's memory for quantification of the activities. In addition, although we have used Lequesne Index (index of severity for hip/knee disease) (data not shown), osteoarthritis can not have been accurately controlled since the diagnosis and classification of symptoms should involve global assessment (e.g., radiographic examinations). Moreover, it is believed that some findings failed to reach statistical significance because the sample size was relative small for some comparisons (type II error) and one or more significant findings may reflect type I error.

Our results suggest that neither the menopausal status nor the presence of menopausal-associated arthralgia were not major influences in the NPS (0–10) during the CPM-task between pre-and postmenopausal women. Our premenopausal group presented climacteric symptoms, probably due to an early menopausal transition and gonadal fluctuation, in addition to a greater analgesic drug use, which possibly reduced the difference between both groups in the CPM-task. Also, the efficiency of CPM-task suggests an antinociceptive profile possibly due to factors such as PA and educational level. Further research on chronic pain in middle-aged women is required to understand the relationship among ovarian hormones, pain processing, descending pain modulatory system and BDNF.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

FF, CF, FL, WC and MW conceived the study, participated in its design and coordination and helped drafting the manuscript. MD participated in the data collect and drafted the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by grants and material support from the Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre FIPE-HCPA. The authors also thank all the researchers from the Climacteric and Menopause, as well as, Pain & Neuromodulation Research Groups. Additionally, we would like to express our deepest gratitude to the participants for their time and patience throughout this study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Adrian, A. L., O'Connor, P. J., Ward-Ritacco, C. L., and Evans, E. M. (2015). Physical activity, pain responses to heat stimuli, and conditioned pain modulation in postmenopausal women. *Menopause* 22, 816–25. doi:10.1097/GME.0000000000000398.
- Aloisi, A. M. (2003). Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *Clin J Pain* 19, 168–174. doi: 10.1097/00002508-200305000-00004
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 22, 106-115. doi: 10.1590/S1516-44462000000300003
- Anagnostis, P., Stevenson, J. C., Crook, D., Johnston, D. G., and Godsland, I. F. (2015). Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas* 81, 62–68. doi:10.1016/j.maturitas.2015.02.262.
- Baber, R. J., Panay, N., and Fenton, A. (2016). 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 19, 109–150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166.
- Bars, D. Le, Dickenson, A. H., and Besson, J. marie (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6, 305–327. doi:10.1016/0304-3959(79)90050-2.
- Bartley, E. J., and Fillingim, R. B. (2013). Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *Br. J. Anaesth.* doi:10.1093/bja/aet127.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., and Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 893–897. doi:10.1037/0022-006X.56.6.893.
- Begliuomini, S., Casarosa, E., Pluchino, N., Lenzi, E., Centofanti, M., Freschi, L., et al. (2007). Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum. Reprod.* doi:10.1093/humrep/del479.
- Bertolazi, A. N., Fagondes, S. C., Hoff, L. S., Dartora, E. G., da Silva Miozzo, I. C., de Barba, M. E. F., et al. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 12, 70–75. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.020.
- Bobinski, F., Ferreira, T. A. A., Córdova, M. M., Dombrowski, P. A., Da Cunha, C., Santo, C. C. D. E., et al. (2015). Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. *Pain* 156, 2595–2606. doi:10.1097/j.pain.0000000000000372.
- Botelho, L. M., Morales-Quezada, L., Rozisky, J. R., Brietzke, A. P., Torres, I. L., Deitos, A., et al. (2016). A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. *Front Hum Neurosci* 10, 308. doi:10.3389/fnhum.2016.00308.
- Breivik, H., Borchgrevink, P. C., Allen, S. M., Rosseland, L. A., Romundstad, L., Breivik Hals, E. K., et al. (2008). Assessment of pain. *Br. J. Anaesth.* 101, 17–24. doi:10.1093/bja/aen103.
- Brito, R. G., Rasmussen, L. A., and Sluka, K. A. (2017). Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *PAIN Reports* 2, e618.

- doi:10.1097/PR9.0000000000000618.
- Budni, J., Bellettini-Santos, T., Mina, F., Garcez, M. L., and Zugno, A. I. (2015). The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 6, 331–41. doi:10.14336/AD.2015.0825.
- Buster, J. E. (2005). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th Edition. *Fertil. Steril.* 84, 1558. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.08.007.
- Catenaccio, E., Mu, W., and Lipton, M. L. (2016). Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging. *Brain Struct. Funct.* 221, 3845–3867. doi:10.1007/s00429-016-1197-x.
- Caumo, W., Deitos, A., Carvalho, S., Leite, J., Carvalho, F., Dussán-Sarria, J. A., et al. (2016). Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Front. Hum. Neurosci.* 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00357.
- Caumo, W., Ruhlman, L. S., Karoly, P., Sehn, F., Vidor, L. P., Dall-Ágnol, L., et al. (2013). Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population. *Pain Med. (United States)* 14, 52–61. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01528.x.
- Chen, H., Zhu, H., Zhang, K., Chen, K., and Yang, H. (2017). Estrogen deficiency accelerates lumbar facet joints arthritis. *Sci. Rep.* 7. doi:10.1038/s41598-017-01427-7.
- Cohen, J. (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: Routledge.
- Cooke, B. M., and Woolley, C. S. (2005). Gonadal hormone modulation of dendrites in the mammalian CNS. *J. Neurobiol.* 64, 34–46. doi:10.1002/neu.20143.
- Deitos, A., Dussán-Sarria, J. A., De Souza, A., Medeiros, L., Da Graça Tarragô, M., Sehn, F., et al. (2015). Clinical value of serum neuroplasticity mediators in identifying the central sensitivity syndrome in patients with chronic pain with and without structural pathology. *Clin. J. Pain* 31, 959–967. doi:10.1097/AJP.0000000000000194.
- Derbyshire, S. W. G., Nichols, T. E., Firestone, L., Townsend, D. W., and Jones, A. K. P. (2002). Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. *J. Pain* 3, 401–411. doi:10.1054/jpai.2002.126788.
- Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., and Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J. Pain Res.* 9, 457–467. doi:10.2147/JPR.S105892.
- Dussán-Sarria, J. A., da Silva, N. R. J., Deitos, A., Stefani, L. C., Laste, G., Souza, A. de, et al. (2017). Higher Cortical Facilitation and Serum BDNF Are Associated with Increased Sensitivity to Heat Pain and Reduced Endogenous Pain Inhibition in Healthy Males. *Pain Med.* doi:10.1093/pm/pnx297.
- Eichhorn, N., Treede, R.-D., and Schuh-Hofer, S. (2017). The role of sex in sleep deprivation related changes of nociception and conditioned pain modulation. *Neuroscience.* doi:10.1016/j.neuroscience.2017.09.044.
- Ellingson, L. D., Shields, M. R., Stegner, A. J., and Cook, D. B. (2012). Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia. *J. Pain* 13, 195–206. doi:10.1016/j.jpain.2011.11.001.
- Finan, P. H., Goodin, B. R., and Smith, M. T. (2013). The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J. Pain.* doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007.
- Gallo, L. C., and Matthews, K. A. (1999). Do negative emotions mediate the

- association between socioeconomic status and health? in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 226–245. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb08118.x.
- Garraway, S. M., and Huie, J. R. (2016). Spinal Plasticity and Behavior: BDNF-Induced Neuromodulation in Uninjured and Injured Spinal Cord. *Neural Plast.* 2016. doi:10.1155/2016/9857201.
- Ge, H. Y., Madeleine, P., and Arendt-Nielsen, L. (2004). Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: An evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain* 110, 72–78. doi:10.1016/j.pain.2004.03.005.
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Neto, F. L., Andrade, L. H., and Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 34, 389–394. doi:10.1016/j.rbp.2012.03.005.
- Goodin, B. R., McGuire, L., Allshouse, M., Stapleton, L., Haythornthwaite, J. A., Burns, N., et al. (2009). Associations Between Catastrophizing and Endogenous Pain-Inhibitory Processes: Sex Differences. *J. Pain* 10, 180–190. doi:10.1016/j.jpain.2008.08.012.
- Hannibal, K. E., and Bishop, M. D. (2014). Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Phys. Ther.* 94, 1816–1825. doi:10.2522/ptj.20130597.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., et al. (2012). Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1159–1168. doi:10.1210/jc.2011-3362.
- Hassan, S., Muere, A., and Einstein, G. (2014). Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain* 155, 2448–2460. doi:10.1016/j.pain.2014.08.027.
- Hellström, B., and Anderberg, U. M. (2003). Pain Perception across the Menstrual Cycle Phases in Women with Chronic Pain. *Percept. Mot. Skills* 96, 201–211. doi:10.2466/pms.2003.96.1.201.
- Ho, S. C., Chan, S. G., Yip, Y. B., Chan, S. Y., and Sham, A. (2003). Factors associated with menopausal symptom reporting in Chinese midlife women. *Maturitas* 44, 149–156. doi:10.1016/S0378-5122(02)00325-0.
- Ho, S. C., Chan, S. G., Yip, Y. B., Cheng, A., Yi, Q., and Chan, C. (1999). Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas* 33, 219–227. doi:10.1016/S0378-5122(99)00056-0.
- Katainen, R., Kalleinen, N., Teperi, S., Vahlberg, T., Turpeinen, U., Hämäläinen, E., et al. (2018). The relationship between diurnal cortisol secretion and climacteric-related symptoms. *Maturitas* 115, 37–44. doi:10.1016/j.maturitas.2018.06.007.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. in *Journal of Affective Disorders*, 5–13. doi:10.1016/S0165-0327(02)00426-3.
- Kim, C., Harlow, S. D., Zheng, H., McConnell, D. S., and Randolph, J. F. (2017). Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Women's Midlife Heal.* 3, 9. doi:10.1186/s40695-017-0028-4.
- Law, L. F., and Sluka, K. A. (2017). How does physical activity modulate pain? *Pain* 158, 369–370. doi:10.1097/j.pain.0000000000000792.

- Le Bars, D., Dickenson, A. H., and Besson, J. M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6, 283–304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/460935>.
- Le Bars, D., and Willer, J. C. (2002). Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: Implication for acupuncture analgesia? *Int. Congr. Ser.* 1238, 11–29. doi:10.1016/S0531-5131(02)00412-0.
- Leal, G., Afonso, P. M., Salazar, I. L., and Duarte, C. B. (2015). Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res.* 1621, 82–101. doi:10.1016/j.brainres.2014.10.019.
- LeResche, L., Mancl, L., Sherman, J. J., Gandara, B., and Dworkin, S. F. (2003). Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 106, 253–261. doi:10.1016/j.pain.2003.06.001.
- Lewis, G. N., Rice, D. A., and McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *J. Pain* 13, 936–944. doi:10.1016/j.jpain.2012.07.005.
- Liebano, R. E., Rakel, B., Vance, C. G. T., Walsh, D. M., and Sluka, K. A. (2011). An investigation of the development of analgesic tolerance to TENS in humans. *Pain* 152, 335–342. doi:10.1016/j.pain.2010.10.040.
- Locke, D., Gibson, W., Moss, P., Munyard, K., Mamotte, C., and Wright, A. (2014). Analysis of meaningful conditioned pain modulation effect in a pain-free adult population. *J. Pain* 15, 1190–1198. doi:10.1016/j.jpain.2014.09.001.
- Lommatzsch, M., Schloetcke, K., Klotz, J., Schuhbaeck, K., Zingler, D., Zingler, C., et al. (2005). Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 115–120. doi:10.1164/rccm.200406-758OC.
- Magliano, M. (2010). Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas* 67, 29–33. doi:10.1016/j.maturitas.2010.04.009.
- Maletic, V. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front. Biosci.* 14, 5291. doi:10.2741/3598.
- Mariga, A., Mitre, M., and Chao, M. V. (2017). Consequences of brain-derived neurotrophic factor withdrawal in CNS neurons and implications in disease. *Neurobiol. Dis.* 97, 73–79. doi:10.1016/j.nbd.2016.03.009.
- Marx, F. C., Oliveira, L. M., Bellini, C. G., Ribeiro, M. C. C (2006). Translation and cultural validation of the Lequesne's algofunctional questionnaire for osteoarthritis of knee and hip for portuguese language. *Rev. Bras. Reumatol.* 4, 253-260. doi: 10.1590/S0482-50042006000400004.
- McEwen, B. S., and Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. Behav.* 43, 2–15. doi:10.1016/S0018-506X(02)00024-7.
- McLoughlin, M. J., Stegner, A. J., and Cook, D. B. (2011). The relationship between physical activity and brain responses to pain in fibromyalgia. *J. Pain* 12, 640–51. doi:10.1016/j.jpain.2010.12.004.
- Merigiola, M. C., Nanni, M., Bachiocco, V., Vodo, S., and Aloisi, A. M. (2012). Menopause affects pain depending on pain type and characteristics. *Menopause* 19, 517–523. doi:10.1097/gme.0b013e318240fe3d.
- Merighi, A., Salio, C., Ghirri, A., Lossi, L., Ferrini, F., Betelli, C., et al. (2008). BDNF as a pain modulator. *Prog. Neurobiol.* doi:10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.
- Micevych, P., and Christensen, A. (2012). Membrane-initiated estradiol actions mediate structural plasticity and reproduction. *Front. Neuroendocrinol.* 33,

- 331–341. doi:10.1016/j.yfrne.2012.07.003.
- Mitchell, L. A., MacDonald, R. A. R., and Brodie, E. E. (2004). Temperature and the cold pressor test. *J. Pain*. doi:10.1016/j.jpain.2004.03.004.
- Nagahara, A. H., and Tuszynski, M. H. (2011). Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 209–219. doi:10.1038/nrd3366.
- Naugle, K. M., Ohlman, T., Naugle, K. E., Riley, Z. A., and Keith, N. C. R. (2017). Physical activity behavior predicts endogenous pain modulation in older adults. *Pain* 158, 383–390. doi:10.1097/j.pain.0000000000000769.
- Nijs, J., Loggia, M. L., Polli, A., Moens, M., Huysmans, E., Goudman, L., Meeus, M., Vanderweeën, L., Ickmans, K., Clauw, D. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? (2017). *Expert Opin Ther Targets.* 8, 817-826. doi: 10.1080/14728222.2017.1353603.
- Niravath, P. (2013). Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann. Oncol.* 24, 1443–1449. doi:10.1093/annonc/mdt037.
- Nockher, W. A., and Renz, H. (2006). Neurotrophins in allergic diseases: From neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 583–589. doi:10.1016/j.jaci.2005.11.049.
- Ockene, J. K., Barad, D. H., Cochrane, B. B., Larson, J. C., Gass, M., Wassertheil-Smoller, S., et al. (2005). Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *J. Am. Med. Assoc.* 294, 183–193. doi:10.1001/jama.294.2.183.
- Pieretti, S., Di Giannuario, A., Di Giovannandrea, R., Marzoli, F., Piccaro, G., Minosi, P., et al. (2016). Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanità* 52, 184–189. doi:10.4415/ANN_16_02_09.
- Pincus, T., Esther, R., DeWalt, D. A., and Callahan, L. F. (1998). Social conditions and self-management are more powerful determinants of health than access to care. *Ann. Intern. Med.* 129, 406–411. doi:10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00011.
- Popescu, A., Leresche, L., Truelove, E. L., and Drangsholt, M. T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. *Pain* 150, 309–318. doi:10.1016/j.pain.2010.05.013.
- Pud, D., Golan, Y., and Pesta, R. (2009a). Hand dominance-A feature affecting sensitivity to pain. *Neurosci. Lett.* 467, 237–240. doi:10.1016/j.neulet.2009.10.048.
- Pud, D., Granovsky, Y., and Yarnitsky, D. (2009b). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain* 144, 16–19. doi:10.1016/j.pain.2009.02.015.
- Quartana, P. J., Campbell, C. M., and Edwards, R. R. (2009). Pain catastrophizing a critical review. *Expert Rev. Neurother.* 9, 745–758. doi:10.1586/ern.09.34.
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., et al. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp. Physiol.* 94, 1062–1069. doi:10.1113/expphysiol.2009.048512.
- Rezaii, T., Hirschberg, A. L., Carlstrom, K., and Ernberg, M. (2012). The Influence of Menstrual Phases on Pain Modulation in Healthy Women. *J. Pain* 13, 646–655. doi:10.1016/j.jpain.2012.04.002.
- Rhudy, J. L. (2009). The importance of emotional processes in the modulation of pain. *Pain* 146, 233–234. doi:10.1016/j.pain.2009.07.003.

- Rief, W., Hennings, A., Riemer, S., and Euteneuer, F. (2010). Psychobiological differences between depression and somatization. *J. Psychosom. Res.* 68, 495–502. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.02.001.
- Schestatsky, P., Stefani, L. C., Sanches, P. R., da Silva Junior, D. P., Silva Torres, I. L., Dall-Agnol, L., et al. (2011). Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq. Neuropsiquiatr.* 69, 943–948.
- Scholes, S., Bridges, S., Fat, L. N., and Mindell, J. S. (2016). Comparison of the physical activity and sedentary behaviour assessment questionnaire and the short-form international physical activity questionnaire: An analysis of health survey for England data. *PLoS One* 11. doi:10.1371/journal.pone.0151647.
- Sehn, F., Chachamovich, E., Vidor, L. P., Dall-Agnol, L., de Souza, I. C., Torres, I. L., et al. (2012). Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale. *Pain Med* 13, 1425–1435. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x.
- Shiro, Y., Ikemoto, T., Terasawa, Y., Arai, Y.-C. P., Hayashi, K., Ushida, T., et al. (2017). Physical Activity May Be Associated with Conditioned Pain Modulation in Women but Not Men among Healthy Individuals. *PAIN Res. Manag.* doi:10.1155/2017/9059140.
- Sikandar, S., Minett, M. S., Millet, Q., Santana-Varela, S., Lau, J., Wood, J. N., et al. (2018). Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. *Brain*. doi:10.1093/brain/awy009.
- Simpson, N. S., Scott-Sutherland, J., Gautam, S., Sethna, N., and Haack, M. (2018). Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization. *Pain* 159, 33–40. doi:10.1097/j.pain.0000000000001053.
- Smith, Y. R. (2006). Pronociceptive and Antinociceptive Effects of Estradiol through Endogenous Opioid Neurotransmission in Women. *J. Neurosci.* 26, 5777–5785. doi:10.1523/JNEUROSCI.5223-05.2006.
- Thibault, K., Lin, W. K., Rancillac, A., Fan, M., Snollaerts, T., Sordoillet, V., et al. (2014). BDNF-dependent plasticity induced by peripheral inflammation in the primary sensory and the cingulate cortex triggers cold allodynia and reveals a major role for endogenous BDNF as a tuner of the affective aspect of pain. *J. Neurosci.* 34, 14739–51. doi:10.1523/JNEUROSCI.0860-14.2014.
- Tousignant-Laflamme, Y., and Marchand, S. (2009). Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain* 146, 47–55. doi:10.1016/j.pain.2009.06.018.
- Tousignant-Laflamme, Y., and Marchand, S. (2012). Aging independently of the hormonal status changes pain responses in young postmenopausal women. *Pain Res. Treat.* 2012. doi:10.1155/2012/693912.
- Umeda, M., Lee, W., Marino, C. A., and Hilliard, S. C. (2016). Influence of moderate intensity physical activity levels and gender on conditioned pain modulation. *J. Sports Sci.* 34, 467–476. doi:10.1080/02640414.2015.1061199.
- van Wijk, G., and Veldhuijzen, D. S. (2010). Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain* 11, 408–419. doi:10.1016/j.jpain.2009.10.009.
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J. G., van Pelt, J., DeRijk, R. H., Verhagen, J. C. M., van Dyck, R., et al. (2009). Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 617.

- doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.50.
- Wei, Y.-C., Wang, S.-R., and Xu, X.-H. (2017). Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling: Functions and implications. *J. Neurosci. Res.* doi:10.1002/jnr.23897.
- Wippert, P. M., and Wiebking, C. (2018). Stress and alterations in the pain matrix: A biopsychosocial perspective on back pain and its prevention and treatment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15. doi:10.3390/ijerph15040785.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2–S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030.
- Xu, Q., and Yaksh, T. L. (2011). A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 24, 400–407. doi:10.1097/ACO.0b013e32834871df.
- Yarnitsky, D. (2015). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain* 156, S24–S31. doi:10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58.
- Youssef, A. M., Macefield, V. G., and Henderson, L. A. (2016). Pain inhibits pain; human brainstem mechanisms. *Neuroimage* 124, 54–62. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.060.
- Zhuo, M. (2016). Neural Mechanisms Underlying Anxiety-Chronic Pain Interactions. *Trends Neurosci.* 39, 136–145. doi:10.1016/j.tins.2016.01.006.
- Zoladz, J. A., and Pilc, A. (2010). The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol.* doi:10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010.
- Zouikr, I., Bartholomeusz, M. D., and Hodgson, D. M. (2016). Early life programming of pain: Focus on neuroimmune to endocrine communication. *J. Transl. Med.* 14, 1–15. doi:10.1186/s12967-016-0879-8.
- Zusman, M. (2002). Forebrain-mediated sensitization of central pain pathways: “Non-specific” pain and a new image for MT. *Man. Ther.* 7, 80–88. doi:10.1054/math.2002.0442.

TABLES

TABLE 1. Demographic and Clinical characteristics (N=97).

	Pre-menopausal (n=49)	Postmenopausal (n=48)	<i>p</i>
Demographic			
Age (in years)–md [95%CI]	45.00[44.56–46.50]	50.73[49.70–51.76]	<0.001
Time of menopause (in years)–md [95%CI]	NA	48.00[46.38–47.99]	
BMI (in Kg/m ²)–md [95%CI]	26.22[25.31–27.85]	25.44[25.03–27.82]	0.394
Years of education– mean [SD±]	13.33[4.48]	15.55(6.86)	<0.001
Skin color (n/%)			
White	44(95.0)	44(89.5)	0.713
Non-white	5(5.0)	4(10.5)	
Marital status (n/%)			
Single/without partner	15(50.0)	12(31.6)	0.061
Married/with partner	34(50.0)	36(68.4)	
Clinical			
Hypertension (n/%)	4(8.16)	7(14.58)	0.350
Asthma (n/%)	6(12.24)	3(6.25)	0.428
Gastritis (n/%)	3(6.12)	1(2.08)	0.317
Diabetes (n/%)	1(2.04)	5(10.41)	0.147
Other (n/%)	5(10.20)	9(18.75)	0.087
Arthralgia (yes/%)	29(59.18)	29(60.41)	0.617
BDI – II–md [95%CI]	14.00[10.64–14.71]	13.00[10.27–14.56]	0.931
BAI– mean [SD±]	10.55[8.68]	12.71[10.67]	0.647
BP-PCS–md [95%CI]	14.00[13.25–20.10]	16.00[14.57–22.22]	0.639
MRS– md[95%CI]	12.00[9.57–13.85]	14.00[12.27–16.31]	0.078
B-PCP:S mean [SD±]	28.73[21.00]	31.50[23.89]	0.546
PSQI (yes/%)			
Good (≤5)	32(70.0)	34(78.9)	0.651
Poor (6-9)	17(30.0)	14(21.1)	
IPAQ (yes/%)			
Active	40(95.0)	43(89.5)	0.181
Sedentary	9(5.0)	5(10.5)	
Alcohol Consumption (yes/%)	42(80.0)	33(73.70)	0.169
Smoking (yes/%)	7(20.0)	9(18.75)	0.027
Biochemical			
Serum BDNF (ng/mL)– mean [SD±]	65.50[28.46]	61.90[26.99]	0.516
Estradiol (pg/mL)– mean [SD±]	121.61[1,35]	8.54[0,82]	<0.001
FSH (mIU/mL)– mean [SD±]	5.89[0.92]	101.20[3.79]	<0.001
Measures of pain			
QST: Heat Pain threshold– mean [SD±]	34.37[2.85]	35.07(2.50)	0.202
QST: Pain tolerance– md[95%CI]	47.30[46.43–47.90]	47.95[47.38–48.75]	0.076
CPM-task (n/%)			
No responder	13(30.0)	15(31.6)	0.927
Responder	36(70.0)	33(68.4)	
CPM-task – md[95%CI]	-1.32[-1.64–0.32]	-1.00[-1.66–0.53]	0.334

Psychiatric disorder according to the MINI

* (yes/%)

Major depressive episode	4(8.16)	5(10.41)	0.590
Post-traumatic stress disorder	0	1(2.08)	
Generalized anxiety disorder	3(6.12)	5(10.41)	

Medication (yes/%)

Analgesic drug use	22(44.90)	19(39.58)	<0.001
--------------------	-----------	-----------	------------------

Notes: NA = Not applicable. md = Median. 95%CI – 95% Confidence Interval. Mean. SD = Standard Deviation. BMI = Body Mass Index. BDI-II = Beck Depression Inventory. BDI = Beck Anxiety Inventory. BPCS = Brazilian Portuguese Pain-Catastrophizing Scale. MRS = Menopause Rating Scale. B-PCP:S = Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen. PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index. IPAQ = International Physical Activity Questionnaire. BDNF = Brain-derived Neurotrophic Factor. FSH = Follicle-stimulating hormone. QST = Quantitative Sensory Testing. CPM = Conditioned Pain Modulation. MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview Application. Independent samples t-Tests for mean values and Chi-Squared or Fisher's tests for frequency values. p – Statistical significance. Significance set at 5% for all analysis.

TABLE 2. Mixed Linear Model and its relationship with the descending pain modulatory system between pre-and postmenopausal women ($N = 97$)

Dependent Variable	Wald χ^2	Df	<i>p</i>
<i>CPM-task</i>			
Intercept	3.057		0.080
Groups	0.051	1	0.822
BP-PCS	7.539	1	0.006
BDNF	9.281	1	0.002
Arthralgia	1.719	1	0.190
BDI-II	0.101	1	0.751
Education	0.362	1	0.547
MRS	8.348	1	0.004

Notes: CPM = Conditioned Pain Modulation. Wald χ^2 = Wald Chi-Square. *Df* = degrees of freedom. BP-PCS = Brazilian Portuguese Pain-Catastrophizing Scale. BDNF = Brain-derived neurotrophic factor. BDI-II = Beck Depression Inventory. MRS = Menopause Rating Scale. *p* – Statistical significance. Significance set at 5% for all analysis.

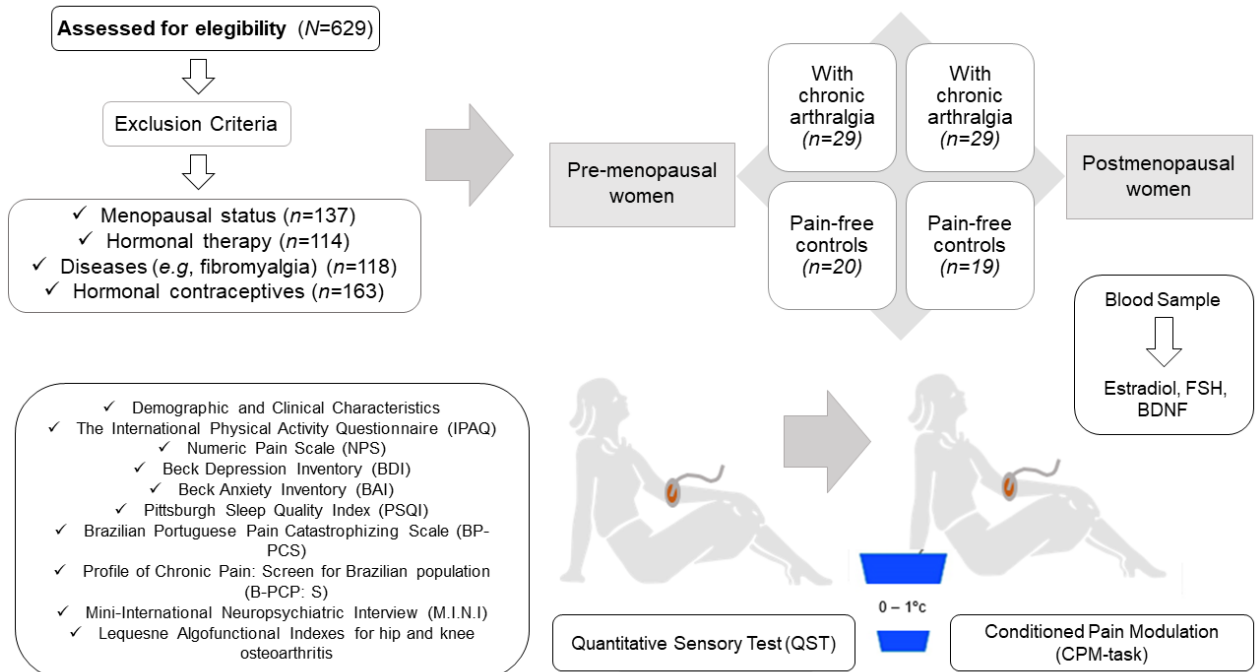
TABLE 3. Linear Regression Models for the change on NPS0-10 during the CPM-task ($N = 97$).

Models	B	SEM	t	p
1				
BDNF	-0.018	0.008	-2.381	0.019
2				0.859
BDNF	-0.020	0.008	-2.644	0.010
MRS	-0.069	0.028	-2.428	0.017
3				
BDNF	-0.022	0.007	-3.022	0.003
MRS	-0.099	0.030	-3.291	0.001
BP-PCS	0.045	0.017	2.567	0.012

Notes: NPS= Numeric Pain Scale. CPM = Conditioned Pain Modulation. B = Beta Coefficient. SEM = Standard Error of the Mean. t = t statistic. BP-PCS = Brazilian Portuguese Pain-Catastrophizing Scale. BDNF = Brain-derived neurotrophic factor. MRS = Menopause Rating Scale. p – Statistical significance. Significance set at 5% for all analysis

FIGURE LEGEND

FIGURE 1. Flowchart and sequence of assessments.



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

10.1 Considerações finais

As mulheres costumam apresentar maior risco de dor crônica, seguindo-se perspectivas: (I) biológica (que envolve hormônios gonadais, especificamente o estradiol, que parece influenciar na sensibilidade dolorosa - embora a literatura mostre dados conflitantes); (II) fisiológica (sugerindo-se menor ativação do SMDD); (III) bioquímica (pela relação entre estrogênio e sistema serotoninérgico); (IV) neuroplástica (interação do estrogênio com *BDNF*, que por sua vez, se relaciona com hipocampo (e.g., aprendizado), amígdala (e.g., ansiedade) e hipotálamo (e.g., eixo HPA)); (V) social (o sexo feminino pode expressar / comunicar dor) e (VI) psiquiátrica (mulheres apresentam maior tendência a sintomas depressivos e de catastrofização da dor).

O primeiro artigo mostrou que a TH pode aliviar artralgia em mulheres na pós-menopausa, porém, há uma necessidade de estudos longitudinais que comparem os efeitos da estrogênio-terapia agregando avaliação de fatores biopsicossociais de dor, incapacidade funcional, sintomas depressivos e de ansiedade, uma vez que, não há exatidão sobre o (s) mecanismo (s) associado (s) à artralgia em níveis periféricos e centrais, sobre o envolvimento de neurotransmissores (e.g., serotonina, dopamina) como agentes contribuintes para a cronificação da dor e na função do SMDD em mulheres com ou sem TH.

Além disso, outros hormônios (e.g, testosterona) parecem subsidiar as vias descendentes inibitórias da dor, o que pode influenciar no processamento da dor.

O segundo artigo demonstrou, contrariamente à nossa hipótese, que as mulheres na pós-menopausa não apresentaram disfunção do SMDD em comparação às mulheres na pré-menopausa, independentemente da presença ou não de artralgia crônica relacionada à menopausa.

Possivelmente, tal achado tenha sido influenciado pelo perfil das mulheres pré-menopáusicas que apresentaram sintomatologia climatérica e maior uso de analgésicos, o que pode indicar, respectivamente, flutuação dos hormônios ovarianos e maiores intensidades de dor. Concomitante, hábitos e estilo de vida saudável (e.g., boa qualidade do sono, fisicamente ativas e anos de estudo) podem ter contribuído para a eficiência do SMDD entre as mulheres na pré e pós-menopausa.

Encontramos associação significativa e inversa entre a *CPM-task* e os níveis séricos de *BDNF* que corroboram resultados de estudos anteriores que indicam que essa neurotrofina se relaciona ao estado de dor crônica e à sensibilização central, sendo considerada um marcador da atividade neuronal.

Além disso, evidenciou-se uma associação direta entre *CPM-task* e a catastrofização da dor, provavelmente em decorrência de que as mulheres mediante uma avaliação experimental de dor aguda, tendem a reportar pensamentos catastróficos; que por sua vez, podem influenciar nos escores de dor e no sistema endógeno modulador da dor.

Sintomas climatéricos foram inversamente associados à *CPM-task*, possivelmente pelos mecanismos neuroendócrinos que envolvem dor e estresse.

A dor e a menopausa, como marcador biológico da mulher, podem ser interpretadas como agentes estressores que desencadeiam respostas fisiológicas, porém, devido à influência de fatores temporais, ao impacto físico-funcional e/ou à catastrofização da dor, a ativação do eixo-HPA pode ser intensificada a ponto de torná-lo disfuncional, que por sua vez, pode contribuir para a cronificação da dor idiopática.

10.2 Perspectivas

Esta tese de doutorado corrobora para o fortalecimento da linha de pesquisa “Epidemiologia dos sintomas no climatério”, especificamente da artralgia crônica cujo mecanismo ainda não está totalmente esclarecido, porém parece incorporar efeitos da sensibilização central, dos níveis de estrogênio, do processo mal-adaptativo de neuroplasticidade e da catastrofização frente à dor.

Além disso, este estudo faz parte de uma das linhas desenvolvidas pelo Laboratório de Dor & Neuromodulação do HCPA - UFRGS com o objetivo de gerar maior compreensão acerca da função do SMDD e suas interfaces neurobiológicas e psicossociais.

Como perspectivas futuras e com base na premissa de que a artralgia crônica relacionada ao climatério permanece como um campo em aberto, investigaremos: (I) limiares de dor à pressão (dados já coletados) sob a interface de fatores não-sensoriais (e.g, catastrofização da dor, sintomas de ansiedade) e bioquímicos (e.g., S100 β); (II) mulheres em diferentes contextos (e.g., uso de TH ou não, estadiamento menopausal – flutuação hormonal, tempo de pós-menopausa – acima de cinco anos) e (II) os efeitos da estrogênio-terapia em comparação ao placebo sobre desfechos clínicos (e.g., artralgia) e bioquímicos (e.g., *BDNF*) através de estudos longitudinais.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 01: Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 150195
Data da Versão do Projeto: 24/04/2015

Pesquisadores:
MARIA CELESTE OSORIO WEINDER
MICHEL MILTON PANIZZI ANDREOLA
FERNANDA VARGAS FERREIRA
WOLNEI CAUMO

Título: MODULAÇÃO CONDICIONADA DA DOR E FATORES ASSOCIADOS EM MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 07 de maio de 2015.


Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

ANEXO 02: Avaliação dos Sintomas da Menopausa - MRS

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

Sintomas	Nenhum (0)	Pouco Severo (1)	Moderado (2)	Severo (3)	Muito Severo (4)
1. Falta de ar, suores, Calores					
2. Mal estar do coração (batidas do coração diferentes, saltos nas batidas, batidas mais longas, pressão)					
3. Problemas de sono (dificuldade em conciliar o sono, em dormir toda a noite e despertar-se cedo)					
4. Estado de ânimo depressivo (sentir-se decaída, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, trocas de humor)					
5. Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)					
6. Ansiedade (impaciência, pânico)					
7. Esgotamento físico e mental (caída geral em seu desempenho, falta de concentração, falta de memória)					
8. Problemas sexuais (falta no desejo sexual, na atividade e satisfação)					
9. Problemas de bexiga (dificuldade de urinar, incontinência, desejo excessivo de urinar)					
10. Ressecamento vaginal (sensação de ressecamento, ardência e problemas durante a relação sexual)					
11. Problemas musculares e nas articulações (dores reumáticas e nas articulações)					

Pontuação: _____

[] 0-4 pontos – ausente ou ocasional; [] 5-8 pontos – leve; [] 9-15 pontos – moderada; [] 16 ou mais pontos – severa

ANEXO 03: Nível de Atividade Física / forma curta - IPAQ

Nome: _____ Data: ____ / ____ / _____

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana.

As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim.

Suas respostas são **MUITO** importantes.

Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigada pela sua participação.

Para responder as questões lembre-se que:

- Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal;
- Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por SEMANA () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? _____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas _____ minutos

Muito ativo

Ativo

Irregularmente ativo [] A [] B

Sedentário

ANEXO 04: Escala de Pensamentos Catastróficos de Dor - BP-PCS

Nome: _____ Data: ____ / ____ / _____

Instruções: Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor, indique o GRAU destes pensamentos e sentimentos quando está com DOR.
Pontuação: _____

1. A preocupação durante todo o tempo com a dor é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 intensa	4 Muito intensa
2. O sentimento de não prosseguir (continuar) é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
3. O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
4. O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
5. O pensamento de não poder estar com mais alguém é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
6. O medo que a dor pode ser tornar ainda pior é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
7. O pensamento sobre outros episódios de dor é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
8. O desejo profundo que a dor desapareça é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
9. O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
10. O pensamento que ainda poderá doer mais é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
11. O pensamento que a dor é grave porque ela não quer parar é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
12. O pensamento de que não há nada para fazer diminuir a intensidade da dor é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
13. A preocupação que alguma coisa ruim pode acontecer por causa da dor é	0 Mínimo	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa

ANEXO 05: Inventário de Depressão de Beck - BDI-II

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

Instruções: Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Leia cada uma delas cuidadosamente. Depois escolha uma frase de cada grupo, que melhor descreve o modo que você tem se sentido **nas duas últimas semanas, incluindo hoje**. Faça um círculo em nome do número (0, 1, 2, ou 3) correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto. Marcar somente **uma** afirmação por grupo.

<p>1. Tristeza</p> <p>0 Não me sinto triste</p> <p>1 Eu me sinto triste grande parte do tempo</p> <p>2 Estou triste o tempo todo</p> <p>3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar</p>	<p>6. Sentimento de punição</p> <p>0 Não sinto que estou sendo punida</p> <p>1 Sinto que posso ser punida</p> <p>2 Eu acho que serei punida</p> <p>3 Sinto que estou sendo punida</p>
<p>2. Pessimismo</p> <p>0 Não estou desanimada a respeito do meu futuro</p> <p>1 Eu me sinto mais desanimada a respeito do que de costume</p> <p>2 Não espero que as coisas dêem certo para mim</p> <p>3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar</p>	<p>7. Auto-estima</p> <p>0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesma</p> <p>1 Perdi a confiança em mim mesma</p> <p>2 Estou desapontada comigo mesma</p> <p>3 Não gosto de mim</p>
<p>3. Fracasso passado</p> <p>0 Não me sinto fracassada</p> <p>1 Tenho fracassado mais que deveria</p> <p>2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos</p> <p>3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total</p>	<p>8. Autocrítica</p> <p>0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual</p> <p>1 Estou sendo mais crítica comigo mesma do que costumava ser</p> <p>2 Eu me critico por todos os meus erros</p> <p>3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece</p>
<p>4. Perda de prazer</p> <p>0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia</p> <p>1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir</p> <p>2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar</p> <p>3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar</p>	<p>9. Pensamentos ou desejos suicidas</p> <p>0 Não tenho nenhum pensamento de me matar</p> <p>1 Tenho pensamentos de me matar mas não levaria isso adiante</p> <p>2 Gostaria de me matar</p> <p>3 Eu me mataria se tivesse oportunidade</p>
<p>5. Sentimento de culpa</p>	<p>10. Choro</p>

<p>0 Não me sinto particularmente culpada</p> <p>1 Eu me sinto culpada a respeito de várias coisas que fiz e/ou deveria ter feito</p> <p>2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo</p> <p>3 Eu me sinto culpada o tempo todo</p>	<p>0 Não choro mais que chorava antes</p> <p>1 Choro mais agora do que costumava chorar</p> <p>2 Choro por qualquer coisinha</p> <p>3 Sinto vontade de chorar, mas, não consigo</p>
<p>11. Agitação</p> <p>0 Não me sinto mais inquieta ou agitada do que me sentia antes</p> <p>1 Eu me sinto mais inquieta ou agitada do que me sentia antes</p> <p>2 Eu me sinto tão inquieta ou agitada que é difícil ficar parada</p> <p>3 Estou tão inquieta ou agitada que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa</p>	<p>12. Perda de interesse</p> <p>0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades</p> <p>1 Estou menos interessada pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas</p> <p>3 É difícil me interessar por alguma coisa</p>
<p>13. Indecisão</p> <p>0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes</p> <p>2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes</p> <p>3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão</p>	<p>14. Desvalorização</p> <p>0 Não me sinto sem valor</p> <p>1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes</p> <p>2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoa</p> <p>3 Eu me sinto completamente sem valor</p>
<p>15. Falta de energia</p> <p>0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive</p> <p>1 Tenho menos energia do que costumava ter</p> <p>2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa</p> <p>3 Não tenho energia suficiente para nada</p>	<p>16. Alteração no padrão de sono</p> <p>0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono</p> <p>1a Durmo um pouco mais que o habitual</p> <p>1b Durmo um pouco menos que o habitual</p> <p>2a Durmo muito mais que o habitual</p> <p>2b Durmo muito menos que o habitual</p> <p>3a Durmo a maior parte do dia</p> <p>3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir</p>
<p>17. Irritabilidade</p>	<p>18. Alteração de apetite</p>

<p>0 Não estou mais irritada do que o habitual</p> <p>1 Estou mais irritada do que o habitual</p> <p>2 Estou muito mais irritada do que o habitual</p> <p>3 Fico irritada o tempo todo</p>	<p>0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite</p> <p>1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual</p> <p>1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual</p> <p>2a Meu apetite está muito menor do que antes</p> <p>2b Meu apetite está muito maior do que antes</p> <p>3a Não tenho nenhum apetite</p> <p>3b Quero comer o tempo todo</p>
<p>19. Dificuldade de concentração</p> <p>0 Posso me concentrar tão bem quanto antes</p> <p>1 Não posso me concentrar tão bem quanto antes</p> <p>2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo</p> <p>3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada</p>	<p>20. Cansaço ou fadiga</p> <p>0 Não estou mais cansada ou fadigada do que o habitual</p> <p>1 Fico cansada ou fadigada mais facilmente que o habitual</p> <p>2 Eu me sinto muito cansada ou fadigada para fazer muitas coisas que costumava fazer</p> <p>3 Eu me sinto muito cansada ou fadigada para fazer a maioria das coisas que costuma fazer</p>
<p>21. Perda de interesse por sexo</p> <p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessada em sexo do que costumava estar</p> <p>2 Estou muito menos interessada em sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>	

Pontuação: _____

Amostra clínica: [] 0 -13 pontos – mínima; [] 14-19 pontos – leve; [] 20-28 pontos – moderada; [] 29-63 - severa

Amostra não-clínica: [] 0 -10 pontos – sem depressão; [] 11 ou mais pontos – possível caso de depressão

ANEXO 06: Inventário de Ansiedade de Beck - BAI

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	0 Absolutamente não	1 Levemente Não me incomodou muito	2 Moderadamente Foi muito desagradável, mas, pode suportar	3 Severamente Difícilmente pode suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afoqueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

Pontuação: _____

[] 0 - 7 pontos – mínima; [] 8-15 pontos – leve; [] 16-25 pontos – moderada; [] 26-63 – severa

ANEXO 07: Índice de Qualidade do sono de Pittsburgh - PSQI

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

Instruções: As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi deitar à noite, na maioria das vezes?	2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para pegar no sono na maioria das vezes?
3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?	4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

Para cada uma das questões seguintes escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:	Nenhuma vez (0)	Menos de 1x / semana (1)	1 ou 2x / semana (2)	3x / semana ou mais (3)
a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono				
b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo				
c) Levantar-se para ir ao banheiro				
d) Ter dificuldade para respirar				
e) Tossir ou roncar muito alto				
f) Sentir muito frio				
g) Sentir muito calor				
h) Ter sonhos ruins ou pesadelos				
i) Sentir dores				
j) Outra razão? Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?				
6. Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?	Muito boa (0)	Boa (1)	Ruim (2)	Muito ruim (3)
7. Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?	Nenhuma vez (0)	Menos de 1x / semana (1)	1 ou 2x / semana (2)	3x / semana ou mais (3)

Qual?				
8. Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?	Nenhuma vez (0)	Menos de 1x / semana (1)	1 ou 2x / semana (2)	3x / semana ou mais (3)
9. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?	Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo (0)	Indisposição e falta de entusiasmo pequenas (1)	Indisposição e falta de entusiasmo moderadas (2)	Muita indisposição e falta de entusiasmo (3)
Comentários (se houver)				
10. Você cochila?	Sim	Não		
Comentários (se houver)				
a) Caso sim, você cochila intencionalmente, ou seja, por que quer?	Sim	Não		
Comentários (se houver)				
b) Para você, cochilar é:	Um prazer	Uma necessidade	Outro - qual	
Comentários (se houver)				

PONTUAÇÃO POR COMPONENTES

1: _____	2: _____	3: _____	4: _____	5: _____	6: _____	7: _____
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

Escore Global: _____

[] Boa qualidade de sono (Escore Global \leq 5 pontos)

[] Pobre qualidade de sono (Escore Global $>$ 6 pontos)

[] Insônia (Escore Global \geq 10 pontos)

ANEXO 08: Perfil de Dor Crônica - B-PCP: S

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

Estas perguntas avaliam as consequências da dor que vem sentindo, para respondê-las, considere o que OCORRE NA MAIOR PARTE DO TEMPO DOS ÚLTIMOS 6 MESES

FREQUÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR (range 0 a 30)

1. A frequência que sentiu algum tipo de dor

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês	1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

2. A média da intensidade da dor (0 = nenhuma dor / 10 = dor insuportável)



3. Com que frequência sentiu dor intensa que durou de 1 hora ou mais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês	1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

4. Quantifique a dor deste período (0 = nenhuma dor / 10 = dor insuportável)



INTERFERÊNCIA DA DOR NAS ATIVIDADES (range de 0 a 36)

5. A dor interfere nas atividades de lazer

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês	1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

6. A dor interfere nas atividades do lar

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês	1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

7. A dor interfere nos relacionamentos

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês	1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

8. A dor interfere nos objetivos pessoais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês	1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

9. A dor interfere no autocuidado

0	1		2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês		1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

10. A dor interfere na organização do pensamento, resolução de problemas, concentração ou memória

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1x/mês	1x/mês	2x/mês	3x/semana	Várias x/semana	Diariamente

EFEITO DA DOR NAS EMOÇÕES (range de 0 a 25)

11. A dor faz você se sentir triste ou deprimido (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Frequentemente	Extremamente frequente

12. A dor faz você se sentir tenso (a), ansioso (a) ou nervoso (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Frequentemente	Extremamente frequente

13. A dor faz você se sentir irritado (a) [bravo (a)]

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Frequentemente	Extremamente frequente

14. A dor faz você se sentir isolado (a) e sozinho (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Frequentemente	Extremamente frequente

15. A dor tem diminuído sua vontade de aproveitar a vida

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Frequentemente	Extremamente frequente

Dor: _____; Atividades: _____; Emoções: _____; Total: _____

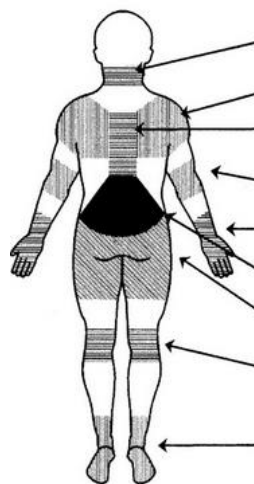
ANEXO 09: Questionário Nórdico de Sintomas Osteomusculares - NMQ

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

Com base na figura humana ilustrada abaixo, por favor, responda às questões colocando um "X" no quadrado apropriado, "sim" ou "não".

Por favor, responda a todas as perguntas.

Você deve decidir, por si mesmo, qual parte está ou foi afetada, se houver alguma região do corpo.

	Nos últimos 12 meses, você teve problemas (como dor, formigamento/dormência) em:	Nos últimos 12 meses, você foi impedido(a) de realizar atividades normais (por exemplo: trabalho, atividades domésticas e de lazer) por causa desse problema em:	Nos últimos 12 meses, você consultou algum profissional da área da saúde (médico, fisioterapeuta) por causa dessa condição em:	Nos últimos 7 dias, você teve algum problema em?
 PESCOÇO	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
OMBROS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
PARTE SUPERIOR DAS COSTAS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
COTOVELOS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
PUNHOS/MÃOS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
PARTE INFERIOR DAS COSTAS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
QUADRIL/ COXAS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
JOELHOS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
TORNOZELOS/ PÉS	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim

ANEXO 10: Algometria, QST e CPM-task

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

BASAL				
	1ª medida	2ª medida	3ª medida	Média
Limiar calor °C				
Limiar dor ao calor °C				
Tolerância térmica °C				
Dor 6 °C				
QST END				
QST CPM				
Dor na mão durante CPM				
<i>CPM-task</i> (média QST CPM – média QST END)				
Algometria (braço contralateral ao dominante)				

ANEXO 11: Questionário Algofuncional de Lequesne

Dor ou desconforto

• Durante o descanso noturno:		
- nenhum ou insignificante		0
- somente em movimento ou em certas posições		1
- mesmo sem movimento		2
• rigidez matinal ou dor que diminui após se levantar		0
- 1 minuto ou menos		1
- mais de 1 minuto porém menos de 15 minutos		2
- mais 15 minutos		0 - 1
• depois de andar por 30 minutos		0 - 1
• enquanto anda		0
- nenhuma		1
- somente depois de andar alguma distância		2
- logo depois de começar a andar e aumenta se continuar a andar		1
- depois de começar a andar, não aumentando		0 - 1
• ao ficar sentado por muito tempo (2 horas)	(somente se quadril)	0 - 1
• enquanto se levanta da cadeira, sem ajuda dos braços	(somente se joelho)	0 - 1

Máxima distância caminhada/andada (pode caminhar com dor):

- sem limite		0
- mais de 1 km, porém com alguma dificuldade		1
- aproximadamente 1 km (em + ou - 15 minutos)		2
- de 500 a 900 metros (aproximadamente 8 a 15 minutos)		3
- de 300 a 500 metros		4
- de 100 a 300 metros		5
- menos de 100 metros		6
- com uma bengala ou muleta		1
- com 2 muletas ou 2 bengalas		2

Atividades do dia-a-dia/vida diária (Aplicar somente para quadril)*

- colocar as meias inclinando-se para frente		0 - 2
- pegar um objeto no chão		0 - 2
- subir ou descer um andar de escadas		0 - 2
- pode entrar e sair de um carro		0 - 2

Atividades do dia-a-dia/vida diária (aplicar somente para joelho)*

- consegue subir um andar de escadas		0 - 2*
- consegue descer um andar de escadas		0 - 2*
- agachar-se ou ajoelhar-se		0 - 2*
- consegue andar em chão irregular / esburacado		0 - 2*

*Sem dificuldade: 0; Com pouca dificuldade: 0,5; Com dificuldade: 1; Com muita dificuldade: 1,5; Incapaz: 2

Soma da pontuação

Extremamente grave (igual ou maior que 14 pontos) Muito grave (11 a 13 pontos); Grave (8 a 10 pontos); Moderada (5 a 7 pontos); Pouco acometimento (1 a 4 pontos)

APÊNDICE 01: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Nº do projeto GPPG ou CAAE _____

Prezada Senhora (Sra):

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo intitulado “Modulação condicionada da dor e fatores associados em mulheres na pré e pós-menopausa”. Este projeto é coordenado pela Prof.^a Maria Celeste Osório Wender, Professora do Curso de Medicina e é parte do Projeto de Doutorado da aluna Fernanda Vargas Ferreira.

Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que a senhora não consiga entender, converse com o pesquisador para esclarecê-los.

Atualmente cada vez mais se estuda a qualidade de vida no período do climatério e menopausa, pois, essa se relaciona à função cognitiva ou de compreensão, autopercepção, dor, auto-estima, humor, imagem corporal e sono. Por isso, a importância de conhecer sinais e sintomas do climatério como calorões e dor e a capacidade de inibir ou diminuir a dor que se chama “modulação condicionada da dor” favorecendo um trabalho coordenado entre os profissionais de saúde como o médico e o fisioterapeuta. Assim, este estudo ao qual a senhora está sendo convidada a participar objetiva verificar a modulação condicionada da dor e fatores associados em mulheres na pré e pós-menopausa.

A 1ª etapa do projeto consiste em entrevista e questionários: a senhora responderá a uma entrevista com perguntas sobre dados pessoais como nome, idade, telefone; sobre a sua vivência e hábitos na pré ou pós-menopausa como primeira menstruação, consumo de cigarros, álcool, uso de medicamentos e sobre sua vida em geral como presença de doenças como pressão alta, diabetes. Caso a senhora não saiba responder todas as perguntas, podemos entrar em contato com o seu médico para maiores informações, se a senhora assim desejar e permitir.

Também a senhora responderá a questionários, sem nenhuma interferência da pesquisadora, tendo a liberdade de respondê-los e no tempo que achar necessário.

Esses questionários possuem perguntas sobre o seu nível de atividade física, como está seu estado de ânimo, se sente calorões, se sente dor, se tem problemas para dormir e se tem pensamentos negativos sobre a ocorrência ou não de dor.

Na entrevista e durante o preenchimento dos questionários, caso a senhora se sinta desconfortável, ansiosa, triste, por causa das perguntas, sinta-se à vontade para falar, pois, imediatamente, interromperemos a conversa para que a senhora se restabeleça emocionalmente, sem limite de tempo, até a senhora se sentir mais à vontade. Se não for possível continuarmos, faremos a entrevista em um novo dia, conforme sua disponibilidade.

Na 2ª etapa, a senhora terá seu sangue coletado sob condições de assepsia e anti-sepsia de rotina hospitalar. Serão investigados os níveis de hormônios femininos como estradiol e de outras substâncias como proteínas. Na hora da coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço, a senhora poderá sentir algum desconforto e/ou dor no local da picada da agulha, que tende a ser passageiro, desaparecendo após alguns dias, assim como, poderá aparecer um hematoma ou um “roxo” no local que também é passageiro.

A 3ª etapa consiste em avaliar a sua capacidade de inibir a dor, chamada de modulação condicionada dor, através de testes que utilizam calor e frio. O calor será aplicado no seu antebraço e a água fria na sua mão; assim, como riscos, a senhora poderá sentir algum desconforto por causa das temperaturas quente e fria que tende a ser passageiro.

Em termos de benefícios, a senhora terá acesso aos seus resultados através de uma carta elaborada pelas pesquisadoras, receberá um folder informativo com esclarecimentos sobre a pré e pós-menopausa, tratamentos e os cuidados que a senhora poderá adotar no dia-a-dia para atenuar possíveis sintomas e ainda ajudará a termos maior conhecimento sobre a modulação condicionada da dor e fatores como nível de atividade física, presença de ansiedade, calorões e alterações no sono.

A senhora tem liberdade de se retirar do estudo a qualquer momento sem qualquer prejuízo e pode fazê-lo por meio de telefonema (Fernanda Vargas Ferreira: (55) 9956-2979), inclusive, a cobrar, sem nenhuma despesa. Também caso a senhora decida se retirar, não haverá qualquer prejuízo ao seu tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A senhora não sofrerá nenhum constrangimento pela aplicação dos questionários e

realização das avaliações. Seu nome não será divulgado, preservando a sua identidade, uma vez que, não serão identificados os questionários e os resultados das demais avaliações.

Não está previsto nenhum tipo pagamento pela sua participação no estudo bem como não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados ficarão sob a responsabilidade da Prof^a Maria Celeste Osório Wender pelo período mínimo de 5 anos, sendo depois destruídos, ou seja, não serão utilizados em pesquisas futuras.

Para quaisquer informações adicionais, a senhora além de telefonar para a pesquisadora Fernanda Vargas Ferreira, também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas através do telefone 3359-7640, das 8h às 17h.

Declaro ter lido – ou me foi lido pela pesquisadora responsável – as informações listadas acima antes da minha assinatura nesse documento em duas vias, em que uma delas fica em minha posse e a outra em posse da pesquisadora. Também foi me oferecida ampla informação sobre o estudo com espaço para dúvidas e perguntas.

Este TCLE é elaborado em duas vias, uma para a senhora e uma para a pesquisadora.

Nome - participante _____

Assinatura - participante _____

Nome - pesquisadora _____

Assinatura - pesquisadora _____

Porto Alegre, _____ de _____ de _____

APÊNDICE 02: Ficha de Avaliação

I. DADOS PESSOAIS

Nome: _____

Naturalidade: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

E-mail: _____

Profissão: _____

Situação profissional: [] ativa [] desempregada [] em benefício

Caso não possa ser encontrada, falar (recado):

Nome: _____

Relacionamento: _____

Telefone: _____

Na sua opinião, qual é a sua cor?

(1) Branca (2) Amarela (3) Parda (4) Indígena

(5) Preta (6) Outros – especificar: _____

Peso (kg): _____

Altura (cm): _____

IMC: _____

Estado civil: [] vive sozinha [] casada/amigada/com companheiro (a) [] vive com outra pessoa

Escolaridade (anos completos de estudo): _____

Fuma: [1] Sim [2] Não

Se sim, quantos cigarros por dia: _____ (**não é número de carteiras**)

Fuma há quanto tempo: _____

Ex-fumante – há quanto tempo parou: _____

Usou por quanto tempo: _____

Já usou alguma das substâncias abaixo:

Droga	Sim	Não	Frequência de uso (nº x / mês)	Duração do uso (anos)
Álcool				
Maconha				
Haxixe				
Cocaína				
Crack				
Alucinógenos (LSD, chá de cogumelo)				
Solventes (coca, loló, lança-perfume)				
Anfetaminas (inibex, ecstasy, ritalina)				
Outra (especificar)				

Nível sócio-econômico: perguntar se tem o item e a quantidade

Item	Não tem	1	2	3	4	5	6 ou mais
TV	0	2	4	6	8	10	12
Radio	0	1	2	3	4	5	6
Banheiro	0	2	4	6	8	10	12
Carro	0	4	8	12	16	16	16
Empregada	0	6	12	18	24	24	24
Telefone	0	5	5	5	5	5	5
Geladeira	0	2	2	2	2	2	2

Classe	Pontos
A	35 ou mais
B	21 a 34
C	10 a 20
D	5 a 9

E	0 a 4
---	-------

Idade da menarca _____ (anos)

Nº de gestações _____

Nº de abortos _____

Nº de filhos _____

Idade da primeira gestação _____ (anos)

Menopausa (1) não (2) sim fisiológica (3) sim artificial

Tempo de menopausa (em anos): (1) 1-5; (2) > 5

Uso de reposição hormonal (1) não (2) sim, alopática Qual? _____

(3) sim, fitoterápica Qual? _____

Tempo de uso de reposição hormonal (anos): (1) 1-5; (2) > 5

Uso de contraceptivos (1) não (2) sim / Tempo de uso de contraceptivos (anos): (1) 1-5; (2) > 5

Comorbidades

Relato de Comorbidades (COMORB) (1) não (2) sim

Já realizou alguma cirurgia (CIRUR)? (1) não (2) sim

Qual? _____

Cardiovascular (CARDIO) (1) não (2) Hipertensão (3) ICC, angioplastia, IAM, angina, revascularização

Uso de medicamento (CARDIOMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Neurológica (NEURO) (1) não (2) AVE (3) Traumatismo crânio-encefálico

Uso de medicamento (NEUROMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Reumatológica (REUMATO) (1) não (2) Fibromialgia (3) Artrite reumatóide

Uso de medicamento (REUMATOMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Metabólica (METAB) (1) não (2) Diabetes mellitus (3) Dislipidemia

Uso de medicamento (METABMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Gastrintestinal (GASTRINT) (1) não (2) Gastrite (3) Úlcera péptica

Uso de medicamento (GASTRINTMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Respiratória (RESPIR) (1) não (2) Bronquite (3) Rinite alérgica

Uso de medicamento (RESPIRMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Inflamatória (INFLAM) (1) não (2) Artrose (3) Tendinite

Uso de medicamento (INFLAMMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Hepático - Renal (RENAL) (1) não (2) Insuficiência renal (3) Cálculo renal (4) hepatite crônica

Uso de medicamento (RENALMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Psiquiátrica (PSIQ) (1) não (2) depressão (3) ansiedade

Uso de medicamento (PSIQMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Otológica (OTO) (1) não (2) Surdez

Uso de medicamento (OTOMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Ginecológica (GINECO) (1) não (2) Mioma

Uso de medicamento (GINECOMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Hematológica (HEMATO) (1) não (2) Anemia

Uso de medicamento (HEMATOMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

Oncológica (ONCO) (1) não (2) mama (3) útero (4) ovário

Uso de medicamento (ONCOMEDI) (1) não (2) sim

Qual? _____

OUTRAS:

Perguntas sobre dor

Quando foi a 1ª vez que você notou a presença dessa dor (dor mais importante)	<input type="checkbox"/> de 6 meses a 1 ano <input type="checkbox"/> de 1 a 2 anos <input type="checkbox"/> a partir de 2 a 5 anos <input type="checkbox"/> Não se aplica
Usa algum remédio para dor	[1] Sim [2] Não

	Basal
Estradiol	
Folículo-estimulante	
BDNF	
S100β	